Über 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester und Pyrrolo (3,2-d) pyrimidine

---

von

Helmut Schaffer

aus Schönbrunn Kr. Zwittau/Sudtl.

1964

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 25 November 1964
Dekan: Universitätsprofessor Dr.Th.Ernst
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.H.Fießelmann
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.G.Hesse.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann,
danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und
für die wertvolle Unterstützung bei ihrer Durchführung.

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
	Zusammenfassung	1
	Theoretischer Teil	3
A	Darstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester	3
	Einleitung	
	I. Umsetzung von α-Aminosäureestern und α-Aminosäurenitrilen mit α-Chloracrylnitril	5
	1. Anlagerung von Glycin- und Sarkosinester an α-Chloracrylnitril	5
	2. Anlagerung von Glycin- und Sarkosinnitril an α-Chloracrylnitril	6
	II. Cyclisierung der unter I 1 und I 2 dargestellten Verbindungen	7
	1. 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester und -äthylester	9
	2. 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester und -äthylester	9
	3. 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol	9
	III. Darstellung von 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester	10
	IV. Eigenschaften und Reaktionen der dargestellten 3-Aminopyrrole	11
	1. N-Acetylderivate	12
	2. N-Benzoylderivate	13
	3. N-Tosylderivate	13
	4. Umsetzung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester und 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester mit Bromessigsäureäthylester	14
	5. Diazotierung der 3-Aminopyrrole	15
	a) Kupplung zu Azofarbstoffen	15
	b) Reduktion mit unterphosphoriger Säure	15

Seite

c) Anwendung der Sandmeyer-Reaktion 17

6. Verseifung und Decarboxylierung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester 17

a) Versuch zur Darstellung von 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol 18

V. Derivate von 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol 19

a) 3-Acetaminopyrrol und 1-Methyl-3-acetaminopyrrol 19

b) 3-Benzoylaminopyrrol und 1-Methyl-3-benzoylaminopyrrol 20

c) 3-Tosylaminopyrrol und 1-Methyl-3-tosylaminopyrrol 20

B. Über Pyrrolo [3,2-d] pyrimidine. 22

Einleitung

I. Umsetzung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester, 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester und 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol mit Formamid 24

1. Darstellung von in 4-Stellung substituierten Pyrrolo [3,2-d] pyrimidinen 24

a) 4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin 24

b) 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin 26

c) 4-Amino-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin 27

2. Eigenschaften und Reaktionen des 4-Hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins und 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidins 27

a) 4-Chlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin und 4-Chlor-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin 28

b) Umsetzungen des 4-Chlor-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidins und 4-Chlor-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidins 28

c) Methylierung des 4-Hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidins und 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo-[3,2-d] pyrimidins 33

II. Umsetzung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivate mit Harnstoff 34

Seite

1. Darstellung von 2,4-disubstituierten Pyrrolo-[3,2-d] pyrimidinen 35

a) 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin 35

b) 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin 36

c) 2-Hydroxy-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin 37

2. Eigenschaften und Reaktionen des 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins und 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidins 38

a) 2,4-Dichlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin und 2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin 39

b) Umsetzungen des 2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d]pyrimidins 39

c) Methylierung des 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins und 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidins 42

III. Umsetzung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Thioharnstoff 44

1. Darstellung von 2-Mercapto-4-hydroxypyrrolo-[3,2-d] pyrimidinen 44

a) 2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin 44

b) 2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin 46

c) Methylierung des 2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins und 2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidins 46

IV. Umsetzung der 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Hydrazin 47

a) 2-Methyl-3-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on und 2,5-Dimethyl-3-amino-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin-4(3H)-on 47

V. Umsetzung von 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) mit aromatischen Aminen und Phosphoroxychlorid 48

Seite

C. Umsetzung von aromatischen ß-Chlorvinylketonen mit Thioglykolsäuremethylester, Sarcosinester und Glycinester 50

1. Umsetzung von aromatischen ß-Chlorvinylketonen mit Thioglykolsäuremethylester 50
2. Cyclisierung der ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-arylketone zu 3-Arylthiophencarbonsäure-(2)-methylester 52
3. Verseifung der 3-Arylthiophencarbonsäure-(2)-methylester 53
4. Umsetzung von ß-Chlorvinylphenylketon mit Sarkosin- und Glycinester 53

Experimenteller Teil 55

(N-Carbomethoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (I) 55
(N-Carbäthoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (Ia) 55
(N-Methyl-N-carbomethoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (II) 56
(N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (IIa) 56
(N-Cyanomethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (III) 56
(N-Methyl-N-cyanomethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (IV) 57
3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V) 57
3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (Va) 58
1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI) 59
1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa) 59
1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) 60
1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIII) 61
3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (IX) 62
1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (X) 62
1-Methyl-5-phenyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XI) 62

Seite

1-Methyl-2-cyano-3-acetaminopyrrol (XII) 63

3-Benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XIII) 63

1-Methyl-3-benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XIV) 64

1-Methyl-5-phenyl-3-benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XV) 64

1-Methyl-2-cyano-3-benzoylaminopyrrol (XVI) 65

3-Tosylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XVII) 65

1-Methyl-3-tosylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XVIII) 66

2-Carbäthoxy-3-carbäthoxymethylaminopyrrol (XIX) 66

1-Methyl-2-carbäthoxy-3-carbäthoxymethylamino-pyrrol (XX) 67

Pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXI) 67

1-Methylpyrrolcarbonsäure-(2)-methylester-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXII) 68

1-Methyl-5-phenylpyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXIII) 68

1-Methyl-2-cyanopyrrol-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXIV) 69

Pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XXV) 69

1-Methylpyrrolcarbonsäure-(2) (XXVI) 70

3-Chlorpyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XXVII) 70

1-Methyl-3-chlorpyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XXVIII) 71

3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXIX) 71

3-Acetaminopyrrol (XXX) 71

Versuch zur Darstellung von 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol 72

1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäuere-(2) (XXXI) 73

1-Methyl-3-acetaminopyrrol (XXXII) 73

3-Benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXXIII) 74

3-Benzoylaminopyrrol (XXXIV) 74

1-Methyl-3-benzoylaminopyrrol (XXXV) 75

3-Tosylaminopyrrol (XXXVI) 76

1-Methyl-3-tosylaminopyrrol (XXXVII) 76

4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXVIII) 77

4-Hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XXXIX) 77

4-Amino-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XL) 78

	Seite
4-Chlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLI)	79
4-Chlor-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin (XLII)	80
4-Methoxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLIII)	80
4-Methoxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLIV)	80
4-Amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLV)	81
5H-Pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLVII)	82
5-Methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLVIII)	83
3,5-Dimethylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on-hydrochlorid (IL)	83
2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (L)	84
2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin (LI)	85
2-Hydroxy-4-amino-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LII)	85
2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LIII)	86
2,4-Dichlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LIV)	87
2-Chlor-4-amino-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LV)	87
2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LVI)	88
2,4-Dimethoxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LVII)	88
1,3,5-Trimethyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin (LVIII)	89
2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin (LIX)	89
2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LX)	90
2-Methylmercapto-3,5-dimethylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXI)	90
2-Methyl-3-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII)	91
2,5-Dimethyl-3-aminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIII)	92
N-[1-Methylpyrrolyl-(3)]-N'-(p-tolyl)-acetamidin (LXIV)	92
N-[1-Methylpyrrolyl-(3)]-N'-(p-chlorphenyl)-acetamidin (LXV)	93
ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinylphenylketon (LXVI)	93
ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-p-chlorphenylketon (LXVII)	94
ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-p-methoxyphenylketon (LXVIII)	94

Seite

3-Phenylthiophencarbonsäure-(2)-methylester (LXIX) 94

3-(p-Chlorphenyl)-thiophencarbonsäure-(2)-methylester (LXX) 95

3-(p-Methoxyphenyl)-thiophencarbonsäure-(2)-methylester (LXXI) 96

3-Phenylthiophencarbonsäure-(2) (LXXII) 96

3-(p-Chlorphenyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIII) 96

3-(p-Methoxyphenyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIV) 97

(N-Carbomethoxymethyl)-aminomethylenacetophenon (LXXV) 97

(N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)-aminomethylenacetophenon (LXXVI) 98

Literarturverzeichnis 99

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit beschreibt zunächst die Synthese von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivaten. Durch Michaeladdition von α-Aminosäureestern bzw. α-Aminosäurenitrilen an α-Chloracrylnitril gelangten wir zu den entsprechenden N-substituierten α-Chlor-ß-aminopropionitrilen. Diese liessen sich mit alkoholfreiem Natriumalkoholat in abs. Äther in einer der Zieglerschen-Nitrilkondensation (1) vergleichbaren Reaktionsfolge mit guten Ausbeuten zu 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester, 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester und 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol cyclisieren.
In Abwandlung dieser Synthese konnten wir in einer Eintopfreaktion, durch Behandeln von Sarkosinester und α-Chlorzimtsäurenitril mit alkoholischer Natriumalkoholatlösung auch den 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester darstellen. In diesen Verbindungen kann die 3-Aminogruppe acetyliert, benzoyliert und tosyliert werden. Die Diazotierung gelang ebenfalls. Auch ließen sich die üblichen Folgereaktionen der Diazotierung, wie Kupplungs- und Austauschreaktionen durchführen. Durch Umsetzung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester und 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester mit Bromessigsäureäthylester konnten in die Aminogruppen die Carbäthoxymethylgruppe eingeführt werden. Doch gelang es nicht, diese Verbindungen zu Pyrrolo-[3,2-b] pyrrolderivaten zu cyclisieren.
Durch Verseifen und Decarboxylieren des 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester und 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester konnten wir das bislang unbekannte 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol in Form von Acetyl-, Benzoyl- und Tosylderivaten fassen.
Im zweiten Teil werden die 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivate mit Säureamiden, wie Formamid, Harnstoff und Thioharnstoff zur Reaktion gebracht. Wir gelangten so zu Derivaten des bislang nur wenig untersuchten Pyrrolo [3,2-d] pyrimidins. Die Umsetzung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Formamid führte zu 4-Hydroxypyrrolo [3,2-d] pyrimidinen. Diese Verbindungen wurden verschiedenen Substituti-

onsreaktionen unterworfen, wobei die in 4-Stellung des Pyrimidinrings befindliche Hydroxygruppe gegen Chlor ausgetauscht wurde. Dieses erwies sich als leicht beweglich und konnte durch eine Anzahl anderer Substituenten, wie Methoxyl-, Amino- und Wasserstoff ersetzt werden.

Bei der Umsetzung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Harnstoff entstanden 2,4-Dioxy-pyrrolo [3,2-d] pyrimidine. Auch in diesen Verbindungen ließen sich die beiden Hydroxylgruppen gegen Chlor austauschen. Doch zeigten die beiden Halogene eine Abstufung in der Reaktionsfähigkeit gegenüber nucleophilen Agenzien. Unter milden Bedingungen wurde nur das Halogen in 4-Stellung substituiert, während unter energischen Bedingungen auch das Halogen in 2-Stellung reagierte. Die Reaktion der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Thioharnstoff ergab in guten Ausbeuten die 2-Mercapto-4-hydroxypyrrolo [3,2-d] pyrimidine.

Durch Erhitzen der 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Hydrazin in äthanolischer Lösung wurden 2-Methyl-3-aminopyrrolo [3,2-d] pyrimidin-4(3H)-one erhalten.

Die Umsetzung der 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) mit aromatischen Aminen und Phosphoroxychlorid führte nicht zu den erwarteten 2-Methyl-3-arylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin-4(3H)-onen, vielmehr entstanden N-[1-Methyl-pyrrolyl-(3)] - N'-(aryl)-acetamidine.

Schließlich wird noch über eine Synthese von in 3-Stellung mit Aryl-substituierten Thiophencarbonsäure-(2)-ester berichtet. Die durch Umsetzung von aromatischen ß-Chlorvinylketonen mit Thioglykolsäuremethylester erhaltenen ungesättigten Sulfide konnten durch cyclisierende Aldolkondensation zu den entsprechenden 3-Arylthiophencarbonsäure-(2)-estern ringgeschlossen werden.

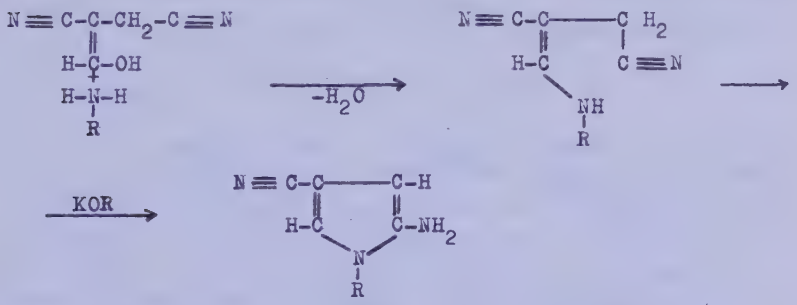
In Analogie hierzu wurden arom.ß-Chlorvinylketone mit Glycin- und Sarkosinester umgesetzt, wobei zwar die ungesättigten Amine gefasst werden konnten, jedoch die Umsetzung zu 3-Arylpyrrolcarbonsäure-(2)-estern nicht gelang.

Theoretischer Teil

A. Darstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester.

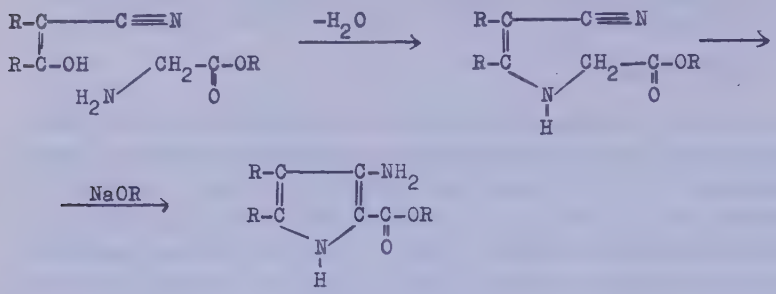
Einleitung.

Zur Darstellung von Aminopyrrolderivaten stehen eine Reihe Möglichkeiten zur Verfügung. So lassen sich Nitrosopyrrolderivate mit Natriumamalgam zu Aminopyrrolen reduzieren (2), ebenso ist die Reduktion substituierter Nitropyrrole mit Natriumamalgam in manchen Fällen möglich (3). Schliesslich gelang H.Fischer und F.Rottweiler (4) die katalytische Hydrierung von Pyrrolazofarbstoffen, die aus diazotierten aromatischen Aminen und Pyrrolderivaten als Kupplungskomponente entstehen. Diese Azofarbstoffe spalten bei der katalytischen Hydrierung unter Bildung von Aminopyrrolen. Auch ist in neuerer Zeit eine ringsynthetische Darstellungsmethode von Aminopyrrolen bekannt geworden. C.A.Grob und P.Ankli (5) konnten die Kondensationsprodukte aus Hydroxymethylenbernsteinsäuredinitril und primären Aminen mit Kaliumäthylat zu substituierten 2-Aminopyrrolen cyclisieren.

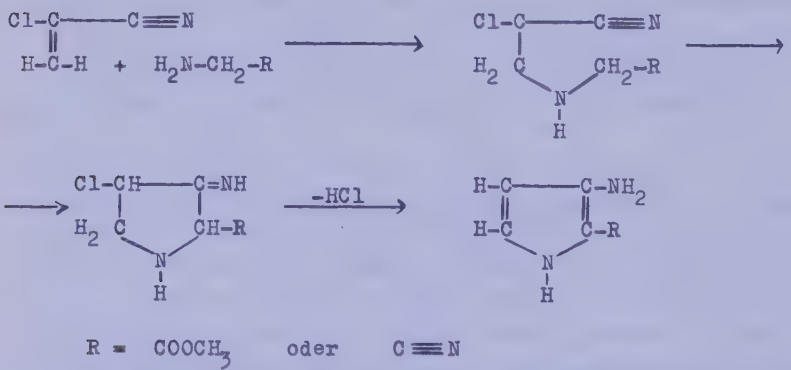


Eine weitere ringsynthetische Darstellungsmethode von substituierten 3-Aminopyrrolen stammt von H.Fießelmann und W. Eichhorn (6). Die durch Kondensation von Glycinester oder Glycinanilid mit ß-Keto- oder Aldehydcarbonsäurenitrilen

erhaltenen Enamine ließen sich mit Natriumalkoholat oder mit Natrium zu den entsprechenden 3-Aminopyrrolcarbonsäure-2-derivaten cyclisieren.



In dieser Arbeit sollte nun versucht werden, ob durch geeignete Operationen α-Aminosäureester und α-Aminosäurenitrile an α-Chloracrylnitril angelagert werden können und ob sich die entstandenen Kondensationsprodukte zu 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester bzw. 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-nitril ringschliessen lassen. Die Reaktion sollte nach folgendem Schema verlaufen:

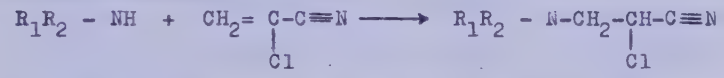


R = $COOCH_3$ oder $C\equiv N$

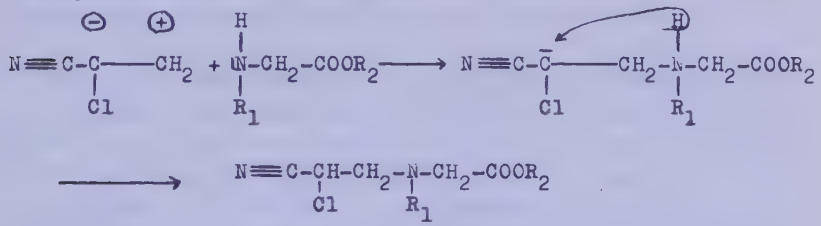
I. Umsetzung von α-Aminosäureestern und α-Aminosäurenitrilen mit α-Chloracrylnitril.

1. Anlagerung von Glycin- und Sarkosinester an α-Chloracrylnitril.

Die Anlagerung von aliphatischen Aminen an α-Chloracrylnitril war durch H.Fießelmann und H.Riedelbauch (7) bereits Gegenstand eingehender Untersuchungen. Darnach reagiert α-Chloracrylnitril mit aliphatischen Aminen schon ohne Mitwirkung eines Katalysators zu den entsprechenden N-substituierten Aminen.



Um das zur Darstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester nötige Zwischenprodukt zu bekommen, war es nötig, Glycinester oder Sarkosinester an α-Chloracrylnitril anzulagern. Es zeigte sich, daß die Kondensation bereits ohne Katalysator mit sehr guten Ausbeuten verlief.



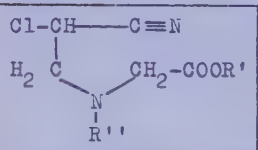
Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß zu einer Lösung von 0,11 Mol frisch destilliertem Aminoester in Benzol 0,1 Mol α-Chloracrylnitril (8) zugetropft wurde. Die Reaktion verlief leicht exotherm. Nach der Aufarbeitung hinterblieben gelbe Öle, die durch Destillation nicht analysenrein erhalten werden konnten, da auch in einer frisch destillierten Probe langsam Chlorwasserstoffabspaltung eintrat, erkennbar an der Bildung von Kristallnadeln an Hydrochlorid in der Flüssigkeit. Daher versuchten wir durch Abspaltung von Chlorwasserstoff mit Triäthylamin in Benzol ein analysenreines Produkt zu erhalten. Das scheiterte aber daran, da das er-

haltene Reaktionsprodukt bei der Destillation polymerisierte. Für die Ringschlußversuche wurde daher das Rohprodukt eingesetzt.

Weitere Versuche zeigten dann, daß an Stelle der freien Aminoester auch die Aminoesterhydrochloride eingesetzt werden können. Man verfährt dann so, daß man die Aminoesterhydrochloride mit der berechneten Menge wasserfreier Soda und α-Chloracrylnitril in Benzol auf 70° erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von einigen ml Wasser startet; die Reaktion läuft dann unter CO_2-Entwicklung ab. Die Ausbeute ist in diesem Falle allerdings etwas geringer, sie liegt im Durchschnitt bei 70 %.

Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle I aufgeführt.

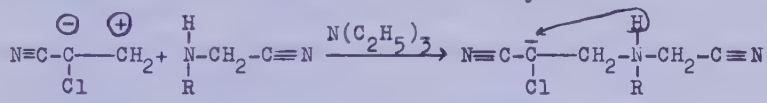
Tabelle I

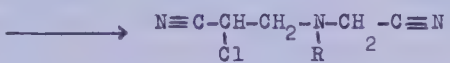
			Siedepunkt	Ausbeute
R' = CH_3 R'' = H	I	farblose Flüssigkeit	86°/0,1 mm	90 %
R' = C_2H_5 R'' = H	Ia	farblose Flüssigkeit	88°/0,1 mm	90 %
R' = CH_3 R'' = CH_3	II	farblose Flüssigkeit	82-83° 0,05 mm	87 %
R' = C_2H_5 R'' = CH_3	IIa	farblose Flüssigkeit	88-89° 0,05 mm	90 %

2. Anlagerung von Glycin- und Sarkosinnitril an α-Chloracrylnitril.

Die Anlagerung von Glycin- und Sarkosinnitril an α-Chloracrylnitril bereitete anfangs Schwierigkeiten, da ohne Katalysator auch bei erhöhter Temperatur keine Reaktion ein-

trat, was an der Herabsetzung der Basizität der Aminogruppe durch die Nitrilgruppe liegen dürfte. Auch erwiesen sich stark basische Katalysatoren wie Natriummethylat oder Kalilauge wegen der Alkaliempfindlichkeit der Aminoacetonitrile als ungeeignet. Ebenso brachte die Verwendung sauerer Katalysatoren keinen Erfolg. Als gut geeignet für diese Reaktion erwies sich schließlich das Triäthylamin.





III R = H IV R = CH_3

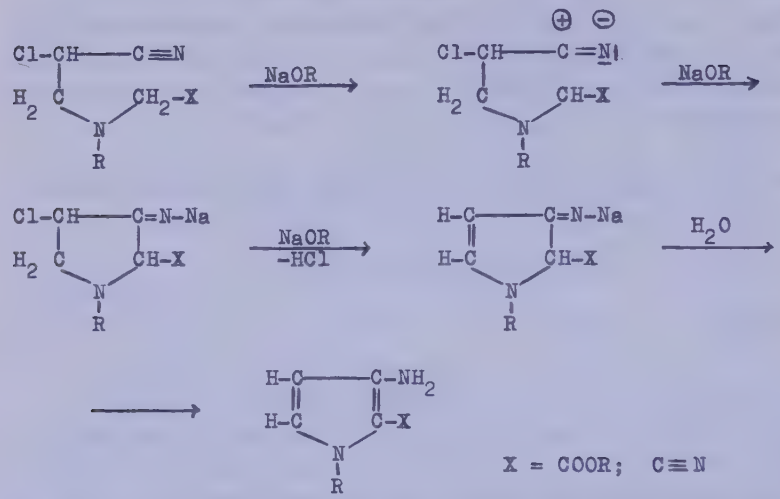
Aminoacetonitril (9) bzw. N-Methylaminoacetonitril (10) wurden mit α-Chloracrylnitril in Benzol gelöst und unter Rühren mit einer kleinen Menge Triäthylamin versetzt. Unter Erwärmen setzt nach kurzer Zeit die Reaktion ein. Es ist zweckmässig, die Temperatur während der Reaktion unter 45° zu halten, da das Triäthylamin bei höherer Temperatur eine Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Reaktionsprodukt bewirkt. Nach der Aufarbeitung wurden braun gefärbte Öle erhalten, die nicht ganz unzersetzt und nur unter Verlusten destilliert werden konnten. Die Ausbeute beträgt im Falle des Aminoacetonitrils 70 %; Sdp 110°/0,2 mm und beim N-Methylaminoacetonitril 75 %; Sdp 120°/0,2 mm. Die Kondensationsprodukte sind auch in reinem Zustand zur wenige Tage haltbar. Für Ringschlußversuche wurden die Rohprodukte eingesetzt.

II. <u>Cyclisierung der unter I 1 und I 2 dargestellten Verbindungen.</u>

Die Ringschlußreaktion der unter I 1 und I 2 beschriebenen Produkte zum Natrium-4-chlor-2-carbalkoxypyrrolidon-3imid bzw. Natrium-4-chlor-2-cyanopyrrolidon-3-imid verläuft nach dem bekannten Schema der von F.Thorpe (11) und K. Ziegler (12) beschriebenen Nitriladdition. Erst nach erfolgtem Ring-

schluß dürfte die Chlorwasserstoffabspaltung eintreten.

Reaktionsschema:



Bei den Ringschlußversuchen ergab sich, daß die besten Ausbeuten an Ringschlußprodukt dann erzielt wurden, wenn als Kondensationsmittel Natriumalkoholat in abs. Äther verwendet wurde. Das Kondensationsmittel wurde immer frisch bereitet und zwar durch Zutropfen von Alkohol zu einer Suspension von granuliertem Natrium in Äther. Bei Verwendung von alkoholischer Natriumalkoholatlösung waren die Ausbeuten sehr gering und dazu fiel die Substanz noch sehr unrein an. Von den unter I beschriebenen offenkettigen Verbindungen konnten alle mit Ausnahme des (N-Cyanomethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (III) zu 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester bzw. 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol ringgeschlossen werden. Bei Verbindung III blieben alle Bemühungen, sie zum 2-Cyano-3-aminopyrrol zu cyclisieren, ohne Erfolg. Immer wurde ein braunes ätherunlösliches Harz erhalten, auch wenn die Reaktion bei -20° vorgenommen wurde, aus dem sich kein Aminopyrrol isolieren ließ. Auch Variieren des Kondensationsmittels brachte keine Ergebnisse.

1. 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V) und -äthylester (Va).

Zu einer Suspension von frischbereitetem Natriummethylat in abs. Äther wurde das (N-Carbomethoxymethyl)- α-chlor-ß-aminopropionitril (I) so zugetropft, daß der Äther durch die Reaktionswärme gerade im Sieden gehalten wurde. Pro Mol Amin I wurden 2 Mol Natriummethylat eingesetzt. Nach dem Aufarbeiten wurden schwach gelbgefärbte Kristalle in einer Ausbeute von 63 % erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol oder Ligroin bei 77° schmolzen.
Der Äthylester wurde durch Cyclisieren von (N-Carbäthoxymethyl)- α-chlor-ß-aminopropionitril (Ia) mit Natriumäthylat in abs. Äther, wie oben beschrieben, erhalten. Die Ausbeute betrug 60 %. Aus Ligroin kristallisierte er in farblosen Nadeln vom Fp 70°.

2. 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI) und -äthylester (VIa).

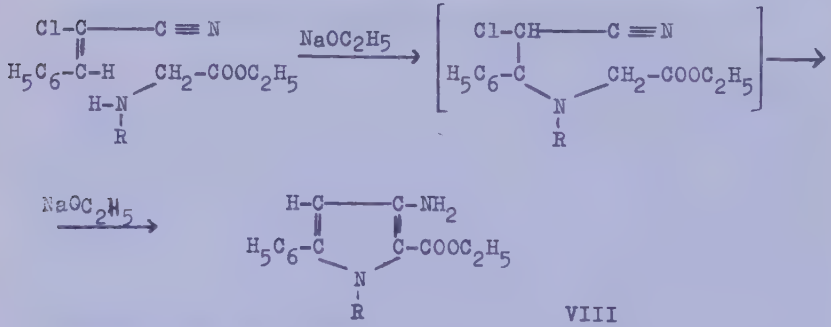
Der Ringschluß von (N-Methyl-N-carbomethoxymethyl)- α-chlor-ß-aminopropionitril (II) zum 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI) verlief mit alkoholfreiem Natriummethylat in Äther analog oben unter merklicher Wärmetönung. Die Verbindung fiel in einer Ausbeute von 80 % als farblose Kristalle vom Fp 25-26° an.
Der Äthylester wurde auch dargestellt durch Cyclisieren von (N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)- α-chlor-ß-aminopropionitril (IIa) . Es wurden farblose Kristalle vom Fp 23-24° (Äther-Petroläther) in einer Ausbeute von 78 % erhalten.

3. 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII).

Die Darstellung erfolgte analog oben aus (N-Methyl-N-cyanomethyl)- α-chlor-ß-aminopropionitril (IV) mit einer Suspension von methanolfreiem Natriummethylat in abs. Äther. Aus wenig Benzol kristallisierte die Verbindung in farblosen Prismen vom Fp 78°. Die Ausbeute betrug 70 %.

III. Darstellung von 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrol-carbonsäure-(2)-äthylester (VIII).

Um die Synthese von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester zu variieren, versuchten wir nun an Stelle des α-Chloracrylnitrils das α-Chlorzimtsäurenitril mit Aminoestern umzusetzen. Es gelang aber nicht, eine Additionsverbindung zu erhalten, obwohl wir versuchten, die Reaktion mit Natriummethylat, Piperidin oder Triäthylamin zu katalysieren. Mit Natriummethylat trat teilweise Verharzung ein, während in den anderen Fällen die Ausgangsprodukte isoliert werden konnten. Daher versuchten wir, ohne auf die Isolierung des Zwischenproduktes wertzulegen, in einer Eintopfreaktion zu dem gewünschten 5-Phenyl-3-pyrrolcarbonsäure-(2)-ester zu kommen nach folgendem Reaktionsschema:

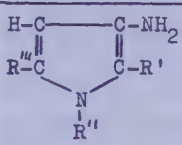


VIII

Durch Zutropfen einer 2n alkoholischen Natriumalkoholatlösung zu einer Lösung von α-Chlorzimtsäurenitril und Sarkosinäthylester in wenig Alkohol bei -15° gelang es schließlich, den 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIII) in 35 %iger Ausbeute als farblose Kristalle vom Fp 34° (Ligroin) zu isolieren. Die Umsetzung von α-Chlorzimtsäurenitril mit Glycinäthylester zum 5-Phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester gelang unter diesen Bedingungen nicht, was auf die grosse Alkaliempfindlichkeit des Glycinesters zurückzuführen sein dürfte.

Tabelle II

Übersicht über die dargestellten 3 Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivate.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R' = $COOCH_3$ R'' = H V R''' = H	farblose Prismen	77°	63 %
R' = $COOC_2H_5$ R'' = H Va R''' = H	farblose Nadeln	70°	60 %
R' = $COOCH_3$ R'' = CH_3 R''' = H VI	farblose Kristalle	25-26°	80 %
R' = $COOC_2H_5$ R'' = CH_3 R''' = H VIa	farblose Kristalle	24°	78 %
R' = $COOC_2H_5$ R'' = CH_3 R''' = C_6H_5 VIII	farblose Kristalle	34°	35 %
R' = $C\equiv N$ R'' = CH_3 R''' = H VII	farblose Prismen	78°	70 %

IV. Eigenschaften und Reaktionen der dargestellten 3-Aminopyrrole.

Die nach II und III dargestellten 3-Aminopyrrole -Tabelle II- sind in reinem Zustand bei Raumtemperaturen und bei Aufbewahrung im geschlossenen Gefäß durchaus stabile Verbindungen, die in polaren Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther, Dioxan und Aceton gut löslich sind und sich in Ligroin, Benzol und Wasser nur beschränkt lösen. In Mineralsäuren sind sie unter Salzbildung löslich. Die Hydrochloride erhält man durch Lösen der Aminopyrrole in wenig warmer konzentrierter Salzsäure. Beim Erkalten kristallisieren sie in feinen verfilz-

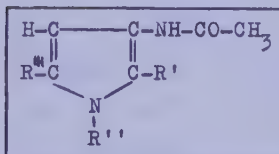
ten Nadeln aus. Mit Ehrlichreagenz (13) erhält man in der Kälte in allen Fällen eine orangefarbene Farbreaktion. Ohne Schwierigkeiten können die Acetyl-, Benzoyl- und Tosylderivate erhalten werden. Auch gelang es, die 3-Aminopyrrole zu diazotieren und zu Azofarbstoffen zu kuppeln. Mit den diazotierten 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-estern gelang es auch, die Sandmeyerreaktion durchzuführen. Durch Behandlung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Bromessigsäureäthylester, in Gegenwart von Soda, konnte in die Aminogruppe die Carbäthoxymethylgruppe eingeführt werden.

1. N-Acetylderivate.

Die Acetylierung der dargestellten 3-Aminopyrrole erfolgte durch kurzes Erhitzen der Verbindungen mit Essigsäureanhydrid. Es wurden beständige und gut kristallisierende Verbindungen erhalten. Die Ehrlichreaktion ist bei allen Acetylderivaten in der Kälte negativ.

Tabelle III

Acetylderivate der dargestellten 3-Aminopyrrole.

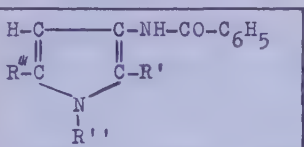
	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R' = $COOCH_3$ R'' = H R''' = H IX	farblose Blättchen	129°	77 %
R' = $COOCH_3$ R'' = CH_3 R''' = H X	farblose Blättchen	116°	81 %
R' = $COOC_2H_5$ R'' = CH_3 R''' = C_6H_5 XI	farblose Blättchen	78°	72 %
R' = C≡N R'' = CH_3 R''' = H XII	Farblose Nadeln	126°	71 %

2. N-Benzoylderivate.

Die Acylierung nach Schotten-Baumann ließ sich ebenfalls glatt durchführen. Mit Benzoylchlorid in Pyridin bekamen wir die entsprechenden N-Benzoylverbindungen, die in Tabelle IV zusammengestellt sind.

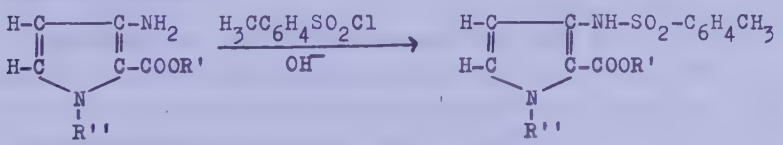
Tabelle IV

Benzoylderivate der dargestellten 3-Aminopyrrole.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R' = $COOCH_3$ R'' = H R''' = H XIII	farblose Nadeln	155°	86 %
R' = $COOCH_3$ R'' = CH_3 R''' = H XIV	farblose Nadeln	115°	78 %
R' = $COOC_2H_5$ R'' = CH_3 R''' = C_6H_5 XV	farblose Nadeln	131°	80 %
R' = C≡N R'' = CH_3 R''' = H XVI	farblose Nadeln	134–135°	82 %

3. N-Tosylderivate.

Mit p-Toluolsulfochlorid in Benzol oder in alkalischer Suspension erhielten wir aus den 3-Aminopyrrolen die entsprechenden Sulfonamide.

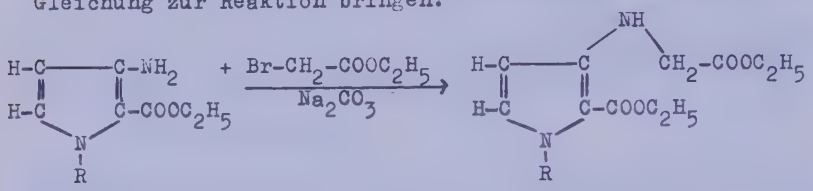


XVII R' = CH_3, R'' = H farblose Nadeln Fp 138° Ausbeute 86 %

XVIII R' = C_2H_5, R'' = CH_3 farblose Nadeln Fp 125° Ausbeute 78 %

4. Umsetzung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (Va) und 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa) mit Bromessigsäureäthylester.

Die Aminoester Va und VIa konnten wir in äthanolischer Lösung mit Bromessigsäureäthylester in Gegenwart von Soda, die den entstehenden Bromwasserstoff bindet, gemäß folgender Gleichung zur Reaktion bringen:



R = H Va XIX
R = CH_3 VIa XX

Die Aminoester wurden in athanolischer Lösung mit äquivalenten Mengen Bromessigsäureäthylester und wasserfreier Soda solange am Rückfluß gekocht, bis die CO_2-Entwicklung aufhörte, wozu etwa 6-7 Stunden nötig waren. Die Lösung wurde nun mit Wasser versetzt, wobei sich Öle abschieden, die alsbald kristallisierten. Die Verbindung XIX wurde dabei in 75 % iger Ausbeute erhalten und kristallisierte aus 50 %igem Alkohol in farblosen Prismen, die bei 85-86° schmolzen.
Die Ausbeute an Verbindung XX lag bei 78 %, auch sie kristallisierte aus 50 % igem Alkohol in farblosen Prismen vom Fp 61°.
Versuche, die Verbindungen durch Dieckmann-Ringschluß zu Pyrrolo [3,2-b] pyrrolen zu cyclisieren, schlugen fehl. Mit alkoholischer Natriumalkoholatlösung trat in der Kälte keine Reaktion ein. Das Ausgangsprodukt konnte, neben etwas Halbester, unverändert zurückgewonnen werden, während in der Hitze nur teerartige Zersetzungsprodukte erhalten wurden. Auch die Verwendung von Natriumäthylat in abs. ätherischer Suspension als Kondensationsmittel brachte keinen Erfolg. Auch hierbei wurde das Ausgangsprodukt neben alkaliunlöslichen Produkten erhalten. Ähnlich erfolglos verliefen die Ringschlußversuche mit Natriumamid in ätherischer oder benzolischer Lösung.

5. Diazotierung der 3-Aminopyrrole.

Obwohl von den in der Literatur beschriebenen Aminopyrrolen nur ein geringer Teil diazotiert werden kann, bereitete die Diazotierung unserer 3-Aminopyrrole keine Schwierigkeiten. Die Aminopyrrole wurden mit wenig warmer konz. Salzsäure in die Aminohydrochloride übergeführt und in der Wärme Wasser hinzugefügt, bis eine klare Lösung entstand. Diese wurde nun auf 0° abgekühlt und mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Die schwach gelbgefärbte klare Diazoniumsalzlösung ist auch bei Raumtemperatur einige Zeit haltbar.

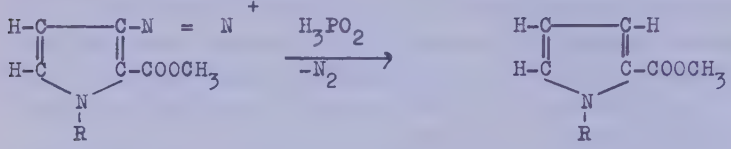
a) Kupplung zu Azofarbstoffen.

Die Diazotierung der 3-Aminopyrrole nahmen wir in salzsaurer Lösung, wie oben beschrieben, vor. Beim Eingiessen der Diazoniumsalzlösung in eine mit Natriumtertiärphosphat gepufferten alkalischen ß-Naphthollösung trat Kupplung zu roten Pyrrolazofarbstoffen ein. Dabei stellten wir fest, daß die Kupplung von diazotierten 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methlyester zum Azofarbstoff (XXI) anormal verlief. Beim Eingiessen der Diazoniumsalzlösung in eine gepufferte alkalische ß-Naphthollösung fiel lediglich das Diazotat in weissen Flocken aus, ohne daß Kupplung zu einem Farbstoff beobachtet werden konnte. Darauf erwärmten wir das Ganze unter Rühren am Wasserbad langsam auf 60°. Erst dann trat Kupplung zu einem Farbstoff ein. Bei allen anderen diazotierten 3-Aminopyrrolen trat die Kupplung augenblicklich beim Eingiessen der Diazoniumsalzlösung zur alkalischen ß-Naphthollösung ein. Die dargestellten Azofarbstoffe sind in Tabelle V zusammengestellt.

b) Reduktion mit unterphosphoriger Säure.

Aus der aromatischen Reihe ist bekannt, daß diazotierte aromatische Amine auf präparativ einfache Weise durch wässerige unterphosphoriger Säure zu den Kohlenwasserstoffen reduziert werden (14). Diese Reaktion führten wir mit den 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V) und den 1-Methyl-3-amino-

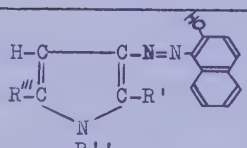
pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI) durch. Die gekühlte Diazoniumsalzlösung wurde zu einer 50 %igen Lösung von unterphosphoriger Säure zugegeben, worauf allmählich Stickstoffentwicklung eintrat.



Auf diese Weise erhielten wir aus V in 71 %iger Ausbeute den bereits seit 1884 bekannten α-Pyrrolcarbonsäuremethylester (15), der in Übereinstimmung mit der Literaturangabe nach dem Umkristallisieren bei 72-73° schmolz.
Aus dem 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI) entstand nach dem Verseifen des 1-Methyl-α-pyrrolcarbonsäuremethylester die schon im Jahre 1877 von C.Bell (16) dargestellte 1-Methylpyrrolcarbonsäure-(2) in 61 %iger Ausbeute, die den angegebenen Schmelzpunkt von 135° hatte.

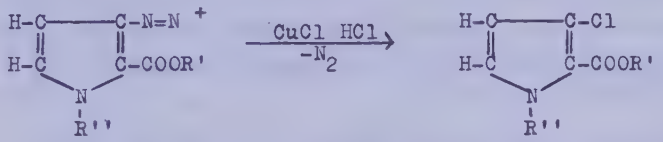
Tabell V

Azofarbstoffe.

	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
R' = $COOCH_3$ R'' = H R''' = H XXI	rote Nadeln (Eisessig)	245° zers.	80 %
R' = $COOCH_3$ R'' = CH_3 R''' = H XXII	rote Nadeln (Eisessig)	178-80°	annähernd quant.
R' = $COOC_2H_5$ R'' = CH_3 R''' = C_6H_5 XXIII	rote Nadeln (Eisessig)	234°	annähernd quant.
R' = C≡N R'' = CH_3 R''' = H XXIV	rote Nadeln (Eisessig)	233-36°	90 %

c) Anwendung der Sandmeyer-Reaktion.

Nachdem es gelungen war, die Aminopyrrole V und VI, wie unter 5b) beschrieben, zu desaminieren, versuchten wir nun, die Sandmeyer-Reaktion auf diese 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester anzuwenden.



XXVII R' = CH_3, R'' = H XXVIII R' = C_2H_5, R'' = CH_3

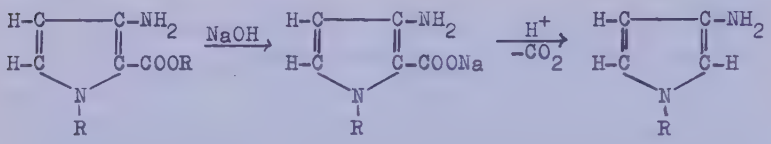
Die Reaktion führten wir mit den 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester und den 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester durch. Beim Versetzen einer gekühlten Lösung von Cupfer-I-chlorid in halbkonzentrierter Salzsäure mit einer Diazoniumsalzlösung der Aminoester V bzw.VIa, trat allmählich Stickstoffentwicklung auf. Nach 12 stündigem Aufbewahren der Lösung im Eisschrank waren braune Lösungen entstanden, aus denen mittels Wasserdampfdestillation der 3-Chlorpyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XXVII) (farblose Kristalle, Fp 90° aus H_2O, Ausbeute 71 %) bzw. der 1-Methyl-3-chlorpyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XXVIII)(farblose Kristalle, Fp ~ 18°, Sdp 70°/0,3 mm, Ausbeute 70 %) erhalten werden konnte.

Die Reduktion von diazotierten Aminopyrrolen mit unterphosphoriger Säure unter Desaminierung, wie unter 5b) beschrieben, und der Austausch der Aminogruppe gegen andere Substituenten mit Cupfer-I-chlorid, wie unter 5c) dargelegt, sind unseres Wissens in der Literatur bislang nicht beschrieben worden.

6. Verseifung und Decarboxylierung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester.

Zur Verseifung der Aminoester genügt 15 Min. langes Erhitzen mit der 4fachen Menge 10 %iger wässeriger Natronlauge. Bei längerem Kochen am Rückfluß kann Ammoniakgeruch festgestellt

werden. Nun versuchten wir, ähnlich wie dies H.Fischer (17) beim 3-Amino-2,4-dimethyl-5-carbäthoxypyrrol beschreibt, durch Ausfällen mit halbkonzentrierter Schwefelsäure die 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2) zu erhalten. Dies gelang nicht, da die freie Aminosäure spontan, auch schon unter - 10°, unter CO_2-Entwicklung decarboxylierte, sobald der p_H der Lösung unter 8 fiel. Auch beim Ansäuern mit Essigsäure trat sofort Decarboxylierung ein.



Von α-Pyrrolcarbonsäuren ist allgemein bekannt, daß sie sehr leicht Kohlensäure abspalten, oft schon beim Erwärmen in wässerigem Medium (18),(19).

a) Versuch zur Darstellung von 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol.

Der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V) und der 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI) wurden wie unter 6. angegeben verseift, die alkalische Lösung nachfolgend unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei unter CO_2-Entwicklung Decarboxylierung eintrat. Die Salzsäurelösung, die das 3-Aminopyrrol bzw.1-Methyl-3-aminopyrrol als Hydrochloride gelöst enthält, wurde nun erneut alkalisch gemacht, um die Amine in Freiheit zu setzen. Die alkalische Lösung schüttelten wir mehrmals mit peroxydfreiem Äther aus. Beim Trocknen der Ätherlösung konnte schon festgestellt werden, daß die anfangs klare Lösung sich nach kurzer Zeit unter Braunfärbung trübte. Nach dem Vertreiben des Äthers im Vakuum blieb ein braunes Öl zurück, das beim Versuch, es zu destillieren, verharzte. Daß in obiger alkalischer Lösung die Aminopyrrole tatsächlich vorliegen, beweist die Tatsache, daß die Acylierung nach Schotten-Baumann mit guter Ausbeute die Benzoylderivate von 3-Aminopyrrol bzw. 1-Methyl-3-aminopyrrol liefert. Ebenso können die Tosylate durch Behandlung obiger alkalischer Lösung mit Tosyl-

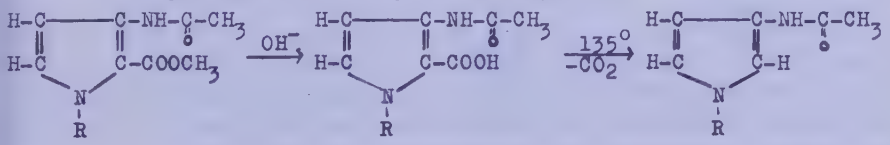
chlorid erhalten werden. Auch erhielten wir durch Behandlung obiger Ätherlösung mit Acetanhydrid die Acetylderivate, allerdings in mässiger Ausbeute. Die Acetylderivate von 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol stellt man besser durch Verseifen und Decarboxylieren von 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (IX) bzw. 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (X) dar.

V. Derivate des 3-Aminopyrrols und 1-Methyl-3-aminopyrrols.

Wie bereits erwähnt, ist das 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol sehr instabil, so daß wir es nicht in reiner Form fassen konnten. Beständig dagegen sind die Acetyl-, Benzoyl- und Tosylderivate, die mit Ausbeute und Schmelzpunkt in Tabelle VI zusammengefasst sind.

a) 3-Acetaminopyrrol (XXX) und 1-Methyl-3-acetaminopyrrol (XXXII).

In guter Ausbeute bekamen wir diese Acetylderivate durch 15 Min. langes Verseifen von 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (IX) und 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (X) mit 10 % iger wässeriger Natronlauge, wobei in der Hauptsache nur die Estergruppe verseift wurde und nachfolgendem Ansäuern, wobei die 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) bzw. 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) ausfielen, die beim Erhitzen in einer Sublimationsbirne im Vakuum auf 130-35° decarboxylierten, gleichzeitig sublimierten die entstandenen Acetylderivate von 3-Aminopyrrol bzw. 1-Methyl-3-aminopyrrol.

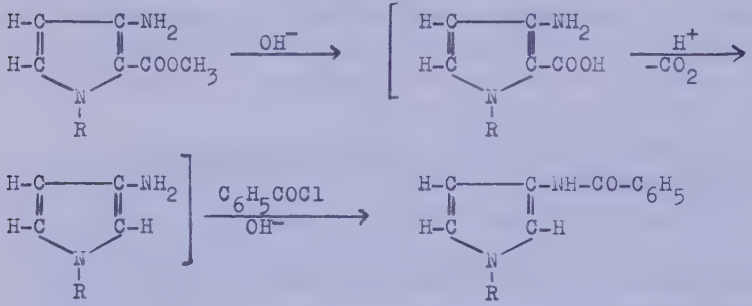


R = H	IX	XXIX	XXX
R = CH_3	X	XXXI	XXXII

Die Acetylderivate geben eine intensiv rotviolette Ehrlichreaktion, sind gut löslich in Alkohol, Äther, Aceton und Wasser, wenig löslich in kaltem Benzol, Toluol und Ligroin.

b) 3-Benzoylaminopyrrol (XXXIV) und 1-Methyl-3-benzoylaminopyrrol (XXXV).

Zur Darstellung der beiden Benzoylderivate verseiften wir die Aminoester V und VI mit 10 %iger Natronlauge, decarboxylierten durch Ansäuern der alkalischen Lösung mit verdünnter Salzsäure, machten die Lösung wieder alkalisch und schüttelten heftig mit Benzoylchlorid. Die Benzoylderivate fielen dabei in voluminösen Flocken aus.



R = H XXXIV
R = CH_3 XXXV

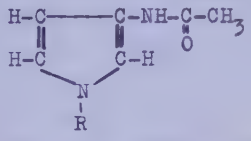
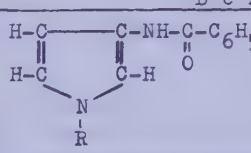
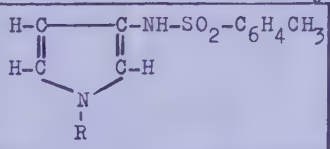
Die Benzoylderivate lösen sich in Alkohol, Äther und Aceton gut, wenig in kaltem Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin und sind unlöslich in Wasser. Die Ehrlichreaktion ist rotviolett.

c) 3-Tosylaminopyrrol (XXXVI) und 1-Methyl-3-tosylaminopyrrol (XXXVII).

Analog den Benzoylderivaten sind auch die Tosylate zugänglich, nur muß die alkalische Lösung nach dem Schütteln mit Tosylchlorid neutralisiert werden, worauf die Tosylate braun gefärbt ausfallen. Die Tosylate des 3-Aminopyrrols und des 1-Methyl-3-aminopyrrols sind gut löslich in Alkohol, Äther und Aceton, wenig löslich in Benzol, Ligroin und Wasser. Löslich sind sie auch in verdünnten Laugen.

Tabelle VI.

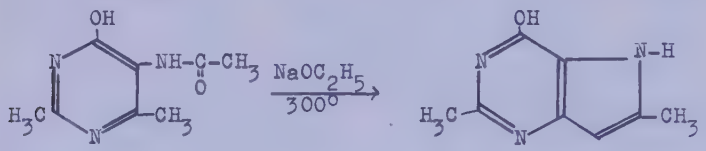
Dervate des 3-Aminopyrrols und 1-Methyl-3-aminopyrrols.

		Kristall-form	Schmelz-punkt	Aus-beute
Acetylderivate				
				
R = H	XXX	farblose Kristalle	93°	80 %
R = CH_3	XXXII	farblose Blättchen	119°	84 %
Benzoylderivate				
				
R = H	XXXIV	farblose Nadeln	150-51°	77 %
R = CH_3	XXXV	farblose Nadeln	157°	79 %
Tosylderivate				
				
R = H	XXXVI	farblose Nadeln	134°	42 %
R = CH_3	XXXVII	farblose Nadeln	117°	60 %

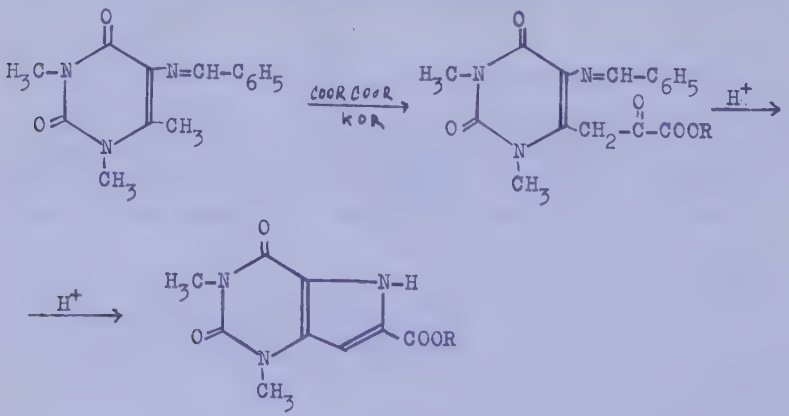
B. Über Pyrrolo [3,2-d] pyrimidine.

Einleitung.

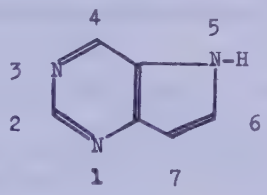
Vorschriften über die Darstellung von Pyrrolo [3,2-d] pyrimidinen finden sich in der Literatur erst in neuerer Zeit. Das erste derartige Ringsystem wurde von K.Tanaka und Mitarbeiter 1955 (20) ausgehend von 2,6-Dimethyl-4-hydroxy-5-acetamidopyrimidin durch Erhitzen mit Natriumäthylat auf 300° dargestellt.



Bei einer weiteren Synthese von W.Pfleiderer und H.Mosthaf (21) wird ebenfalls von einem Derivat des 6-Methyl-5-aminopyrimidins ausgegangen. 5-Benzylidenamino-1,3,4-trimethyluracil wird mit Oxalsäureester umgesetzt und das entstandene Produkt mit Säure unter Abspaltung von Benzaldehyd zum 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidincarbonsäure-(6)-ester cyclisiert.



Die in der Literatur beschriebenen Synthesen von Pyrrolo-[3,2-d] pyrimidinen benutzen als Ausgangsprodukte Pyrimidinderivate. Wir versuchten nun, zur Darstellung dieses Ringsystems einen anderen Weg zu gehen. Wir wählten als Ausgangsprodukte die im 1. Teil der Arbeit in guten Ausbeuten zugänglichen 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivate und bedienten uns einer aus der Benzolreihe bekannten Umsetzung, der Niementowskireaktion (22), die in der Umsetzung von Anthranilsäurederivaten mit Säureamiden zu Chinazolonen besteht. Bei der Nomenklatur unserer Verbindungen hielten wir uns an die Regeln, wie sie im Ringindex (23) festgelegt sind. Darnach wird der Grundkörper bezeichnet als



5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin.

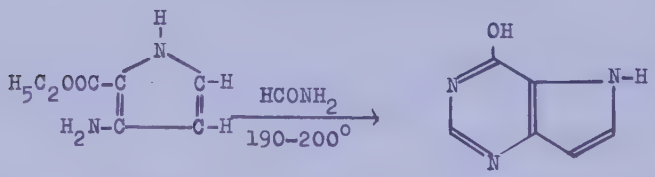
I. Umsetzung von 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester, 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester und 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol mit Formamid.

St.v.Niementowski war bei seinen Untersuchungen von Anthranilsäurederivaten ausgegangen und konnte durch Erhitzen der Säuren mit Formamid auf 150° die Chinazolone erhalten. Wir versuchten nun, unsere ähnlich gebauten 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivate unter ähnlichen Bedingungen mit Formamid umzusetzen, um so zu Pyrrolo [3,2-d] pyrimidinen zu gelangen.

1. Darstellung von in 4-Stellung substituierten Pyrrolo [3,2-d] pyrimidinen.

a) 4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXVIII).

3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester wurde mit der doppelten Menge Formamid 4 Stunden lang in einem Bad von 190-200° erhitzt.

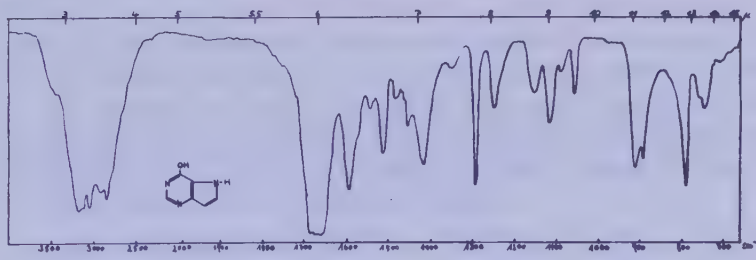


XXXVIII

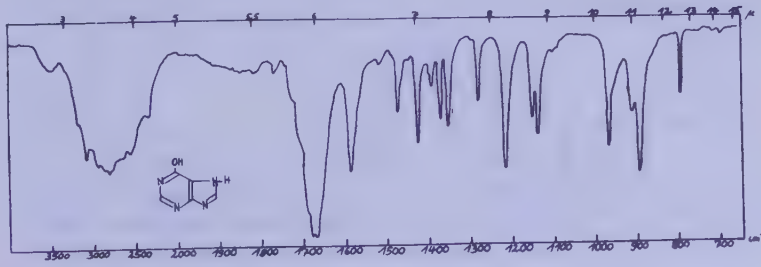
Nach dem Abkühlen wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und nach dem Lösen in wenig verdünnter Natronlauge durch Neutralisieren der alkalischen Lösung mit Essigsäure wieder ausgefällt. Die Substanz fiel in einer Ausbeute von 85 % an; aus Wasser wurden farblose Nadeln erhalten, die erst oberhalb 300° schmelzen. In seinen Lösungseigenschaften zeigt die Substanz Parallelen zum strukturähnlichen Hypoxanthin. So ist sie wie dieses in organischen Lösungsmitteln und kaltem Wasser nahezu unlöslich, etwas löslich dagegen in heißem Wasser und löst sich leicht sowohl in verdünnter Salzsäure wie in verdünnten Laugen. Auch im JR-Spektrum ist

eine Ähnlichkeit mit dem Hypoxanthin unverkennbar. So zeigt das JR-Spektrum des 4-Hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins starke Adsorptionsbanden im Bereich zwischen 3175-2857 cm^{-1}, was von den OH, NH und aromatischen CH-Valenzschwingungen herrühren dürfte. Ausserdem finden sich starke Banden zwischen 1690-1589 cm^{-1} (Hypoxanthin 1689-1584 cm^{-1}), wofür die C=C, C=N und C=O-Valenzschwingungen verantwortlich sein dürften. Eine Aussage darüber, ob die Substanz in der Hydroxy- oder der Ketoform oder als tautomeres Gemisch vorliegt, läßt sich aus dem JR-Spektrum nicht mit Sicherheit machen. Blout und Fields (24) haben von einer Anzahl von Purinen JR-Spektren aufgenommen, u.a. auch vom Hypoxanthin, sie machen aber auch keine Aussage darüber, ob dieses in der Keto- oder Hydroxyform vorliegt.

JR-Spektrum des 4-Hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins.

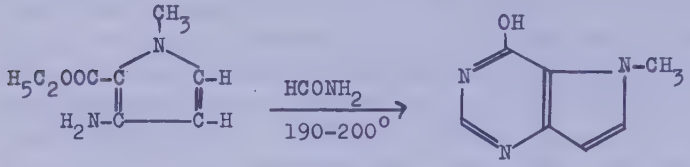


JR-Spektrum des Hypoxanthins.



b) 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXIX).

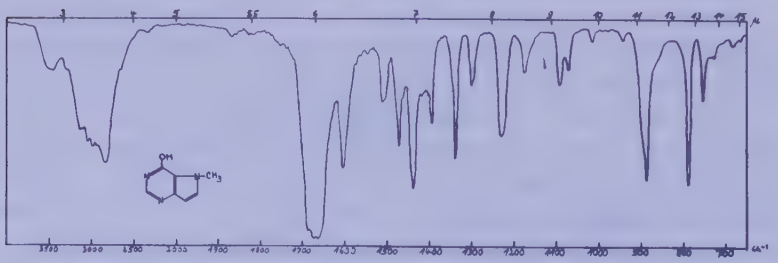
Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog XXXVIII durch 5 stündiges Erhitzen von 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa) mit Formamid auf 190-200°.



XXXIX

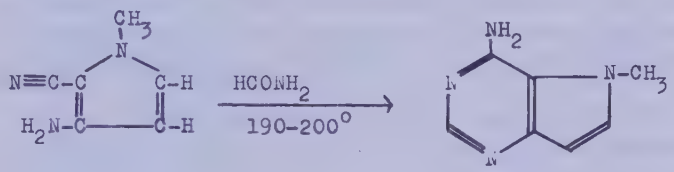
Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle wurden abgesaugt und aus Wasser oder Benzol umkristallisiert, wobei farblose Nadeln vom Fp 214-15° in einer Ausbeute von 77 % erhalten wurden.
Die Substanz ist löslich in Alkohol und warmen Wasser, wenig löslich in Benzol und Äther, auch ist sie wie XXXVIII in verdünnter Salzsäure und verdünnten Alkalien löslich. Im JR-Spektrum sieht man wie beim 4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin starke Adsorptionsbanden zwischen 3145-2845 cm^{-1} (N-H, OH und C-H - Valenzschwingungen) und zwischen 1690-1603 cm^{-1} (C=N, C=C und C=O - Valenzschwingungen).

JR-Spektrum des 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins.



c) 4-Amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XL).

Durch Umsetzung von 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) mit Formamid, unter den oben beschriebenen Bedingungen, konnten wir die sonst nur auf Umwegen zugängliche Verbindung XL in einem Reaktionsschritt darstellen.



XL

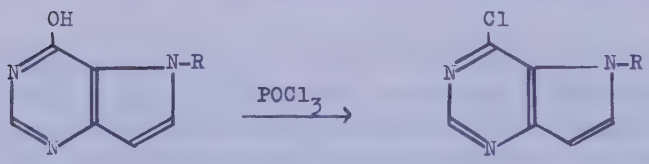
Die Verbindung fiel in einer Ausbeute von 81 % an und hatte nach dem Umkristallisieren aus Wasser einen Fp von 245-46°. Die farblosen Nadeln lösen sich in Alkohol und heißem Wasser gut und sind in Äther, Benzol und Aceton nahezu unlöslich. Löslich ist die Substanz auch in verdünnter Salzsäure unter Salzbildung. XL wurde noch auf zwei andere Reaktionswegen dargestellt, was an anderer Stelle beschrieben wird.

2. Eigenschaften und Reaktionen des 4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XXXVIII) und 4-Hydroxy-5-methyl-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XXXIX).

Wie bereits erwähnt, haben die 4-Hydroxypyrrolo [3,2-d] pyrimidine ausgeprägt amphoteren Charakter, so lösen sie sich leicht in verdünnten Säuren und Laugen. Der Grund dürfte im leichten Übergang von der Enol- in die Ketoform liegen. Für die Alkalilöslichkeit ist die Hydroxyform und für die Säurelöslichkeit der durch die Ketoform bedingte basische Stickstoff in 3-Stellung verantwortlich

Beim Erhitzen der Verbindungen mit Phosphoroxychlorid werden die 4-Chlorderivate erhalten, deren Halogen durch andere Atomgruppen wie $-NH_2$, $-OCH_3$ und Wasserstoff ausgetauscht werden kann.
Die Methylierung der beiden Verbindungen XXXVIII und XXXIX in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat führt in beiden Fällen zum gleichen Reaktionsprodukt, wobei ausschließlich N-Methylierung erfolgt, was sich schlüssig beweisen läßt.

a) 4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LXI) und
4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LXII).



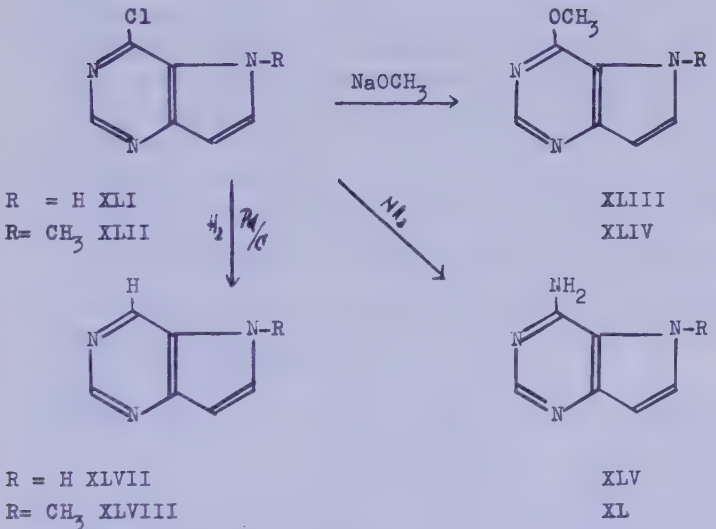
R = H XXXVIII XLI
R = CH_3 XXXIX XLII

Obige Hydroxyverbindungen wurden mit einem Überschuss von Phosphoroxychlorid bis zur völligen Lösung am Rückfluss erhitzt, die Reaktionslösungen nachfolgend im Vakuum von überschüssigem $POCl_3$ befreit und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Aus der braunen Lösung fiel XLI beim Neutralisieren als hellbraunes Pulver in einer Ausbeute von 35 % an. Durch Umkristallisieren aus Toluol erhielten wir schwach gelbgefärbte Nadeln, die im geschlossenen Rohr bei 203-06° unter Zers. schmelzen.
Das 4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLII) wurde analog dargestellt. Aus Methylcyclohexan kristallisierte es in gelben Nadeln, die bei 152° schmolzen. Die Ausbeute betrug 69 %.

b) Umsetzungen des 4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XLI) und des 4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XLII).

In den beiden Halogen verbindungen ist das Chlor recht reaktionsfreudig und läßt sich gegen andere Substituenten wie

folgende Übersicht zeigt, austauschen.



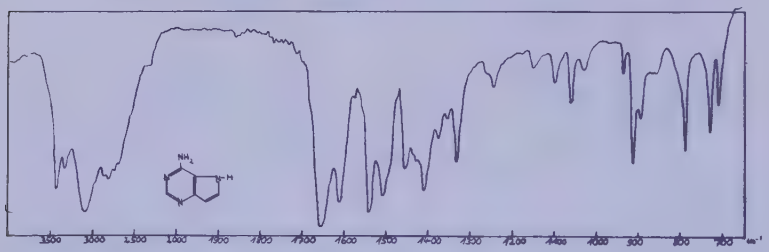
So erhielten wir das 4-Methoxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLIII) durch 4 stündiges Erhitzen der Chlorverbindung mit methanolischer Natriummethylatlösung im geschlossenen Rohr auf 150° in einer Ausbeute von 74 %. Aus Wasser umkristallisiert bildet es farblose Kristalle vom Fp 167-68°.

Das 4-Methoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLIV) entstand analog aus der Chlorverbindung XLII durch 3 stündiges Erhitzen mit überschüssiger methanolischer Natriummethylatlösung in einer Ausbeute von 81 %. Aus Ligroin wurden farblose Nadeln vom Fp 128° erhalten.

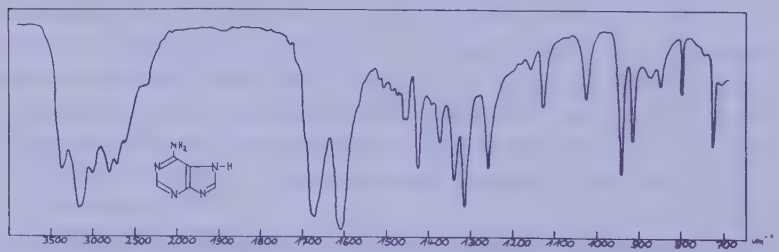
Das Halogen ließ sich auch gegen die Aminogruppe austauschen. Dazu wurden die Halogenverbindungen mit ammoniakgesättigtem Alkohol im Autoklaven 4 Stunden auf 150° erhitzt. Das 4-Amino-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin schied sich dabei in büschelförmigen Kristallnadeln in einer Ausbeute von 75 % ab, die nach dem Sublimieren und Umkristallisieren aus Wasser im Einschlussröhrchen erst oberhalb 280° schmolzen .Bei dieser Temperatur tritt unter Sublimieren bereits etwas Zersetzung

ein. Die Substanz zeigt in den Lösungseigenschaften und im chemischen Verhalten deutliche Parallelen zum strukturähnlichen Adenin. So ist die Substanz in organischen Lösungsmitteln nur wenig löslich, etwas löslich in Alkohol und heißem Wasser, leicht löslich ist sie in verdünnter Salzsäure. Das in Alkohol schwer lösliche Pikrat schmilzt erst oberhalb 290°. Auch im JR-Spektrum ist eine Ähnlichkeit mit dem Adenin unverkennbar, wie folgende Abbildungen zeigen:

JR-Spektrum des 4-Amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins.



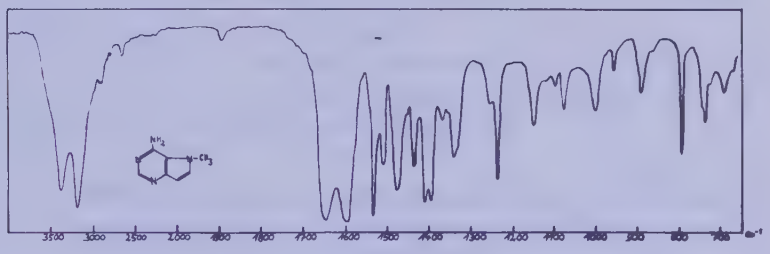
JR-Spektrum des Adenins.



Die beiden JR-Spektren zeigen starke Adsorptionsbanden zwischen 3450-2714 cm^{-1} (Adenin 3375-2620), wofür die N-H und C-H -Valenzschwingungen verwantwortlich sind, 2 starke Banden bei 1666 und 1612 cm^{-1} (Adenin 1668 und 1606), die von den C=N- und C=C - Valenzschwingungen herrühren.

Zur Gewinnung des 4-Amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XLVI) wurde analog verfahren. Die Reaktionslösung wurde anschliessend im Vakuum zur Trockene eingedampft und der feste Rückstand mit wenig Wasser versetzt, worauf das Ammonchlorid in Lösung ging, während sich die Aminoverbindung XL kristallin in einer Ausbeute von 75 % abschied. Aus Wasser kristallierte die Substanz in farblosen Nadeln vom Fp 245-46°, die in Alkohol, Chloroform und warmen Wasser löslich sind; leicht lösen sie sich auch in verdünnter Salzsäure. Die Verbindung wurde bereits, wie unter 1c) beschrieben, aus 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol und Formamid in einem Reaktionsschritt dargestellt und ist mit der ebenbeschriebenen nach Fp und JR-Spektrum identisch.

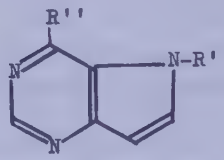
JR-Spektrum des 4-Amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins.



Durch Austausch des Halogens im 4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLI) und 4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLII) gegen Wasserstoff konnten wir die beiden Grundkörper das 5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLVII) und 5-Methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLVIII) erhalten. Dazu wurden die Halogenverbindungen XLI und XLII in alkoholischer Lösung unter Zusatz von etwas konz.Ammoniak und Palladium-Kohle als Katalysator in einer Wasserstoffathmosphäre geschüttelt, bis die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam, anschliessend wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Durch Extrak-

Tabelle VII

Übersicht über die in 4-Stellung substituierten Pyrrolo [3,2-d] pyrimidine.

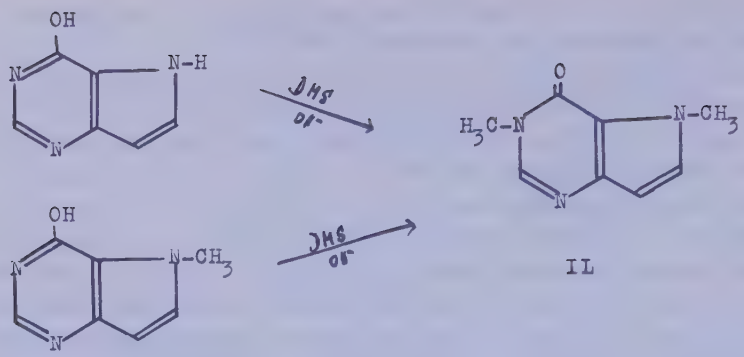


R	lfd. Nr.	Bezeichnung	Schmelzpunkt	Ausbeute
R' = H R'' = OH	XXXVIII	4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	300°	83 %
R' = CH_3 R'' = OH	XXXIX	4-Hydroxy-5-methyl pyrrolo[3,2-d]pyrimidin	214°-215°	77 %
R' = H R'' = Cl	XLI	4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	203-206° Zers.	33 %
R' = H R'' = OCH_3	XLIII	4-Methoxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	167-168°	74 %
R' = H R'' = NH_2	XLV	4-Amino-5H-pyrrolo-[3,2-d] pyrimidin	280°	75 %
R' = H R'' = H	XLVII	5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	174-175°	75 %
R' = CH_3 R'' = Cl	XLII	4-Chlor-5-methyl-pyrrolo [3,2-d]pyrimidin	152°	69 %
R' = CH_3 R'' = OCH_3	XLIV	4-Methoxy-5-methyl-pyrrolo [3,2-d]pyrimidin	128°	81 %
R' = CH_3 R'' = NH_2	XL	4-Amino-5-methyl-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	245-246°	80 %
R' = CH_3 R'' = H	XLVIII	5-Methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin	84-85°	82 %

tion mit abs. Tetrahydrofuran konnten die beiden Grundkörper vom Ammonchlorid abgetrennt werden.
5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin fiel in einer Ausbeute von 75 % an und hatte nach dem Umkristallisieren aus Toluol einen Fp von 174-75°. Die farblosen Nadeln zeigen ähnliche Lösungseigenschaften und ähnliches chemisches Verhalten wie das strukturähnliche Purin; so sind sie, wie dieses in Wasser und Alkohol sehr gut löslich, löslich auch in Dioxan und Tetrahydrofuran, nahezu unlöslich in Äther, Chloroform, Benzol und Toluol. Mit Silber- und Zinksalzlösungen können, wie beim Purin, gut kristallisierende Komplexsalze erhalten werden. Auch tritt mit Mineralsäuren Salzbildung ein. Mit alkoholischer Pikrinsäurelösung entsteht ein Pikrat, das bei 203-4° schmilzt.
Die Ausbeute an 5-Methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin lag bei 82 %. Aus Ligroin kristallisierte die Substanz in farblosen Nadeln vom Fp 84-85°, die sich in den Lösungseigenschaften und im chemischen Verhalten kaum vom 5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin unterscheiden. Mit Silber- und Zinksalzlösung wurden ebenfalls kristalline Komplexsalze erhalten. Das Pikrat schmilzt bei 181°.

c) Methylierung des 4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XXXVIII) und 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins (XXXIX).

Die Methylierung der beiden Verbindungen mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung führte zu demselben Methylierungsprodukt, wie durch Mischschmelzpunkt und JR-Spektrum bewiesen wurde, dh. also, daß im Falle der Verbindung XXXVIII auch Methylierung am Pyrrolstickstoff erfolgte.



IL

Das Methylierungsprodukt IL fiel als Öl an, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, daher wurde es mit einigen ml alkoholischer Salzsäure versetzt, worauf sich das Hydrochlorid von IL in einer Ausbeute von 60 % kristallin abschied. Nach dem Umkristallisieren aus chlorwasserstoffhaltigem Alkohol hatten die farblosen Nadeln einen Fp von 215-20°. Daß bei der Methylierung das N-Methylprodukt, wie oben formuliert, und nicht die O-Methylverbindung entstanden war, ergibt sich daraus, daß die unter 2b) aus der Halogenverbindung erhaltene O-Methylverbindung XLIV (Fp 128°) mit der Verbindung IL nicht identisch ist.

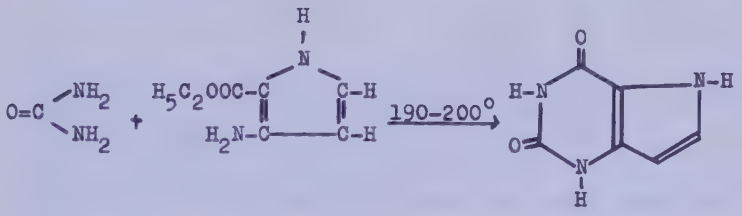
II. Umsetzung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-derivate mit Harnstoff.

Als weiteres Säureamid setzten wir bei unseren Untersuchungen den Harnstoff ein. Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen wie mit Formamid vorgenommen. Die Reaktionspartner wurden ohne Lösungsmittel in einem Bad auf 190-200° erhitzt, dabei wurden die entsprechenden Pyrrolo[3,2-d] pyrimidine in sehr guten Ausbeuten erhalten.

1. Darstellung von 2,4-disubstituierten Pyrrolo [3,2-d] pyrimidinen.

a) 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (L).

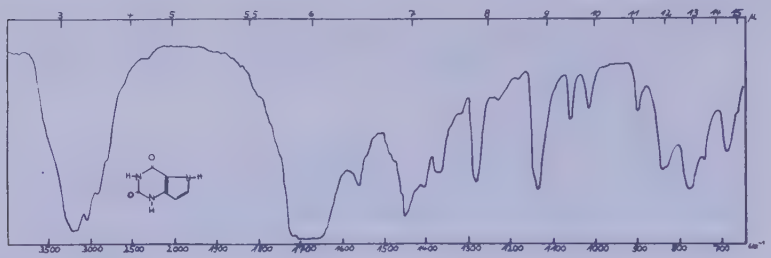
3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester wurde mit der 4-fachen Menge Harnstoff 90 Minuten lang in einem Bad von 190-200° erhitzt. Das Gemisch verflüssigte sich unter NH_3-Entwicklung und erstarrte nach etwa 1 Stunde.



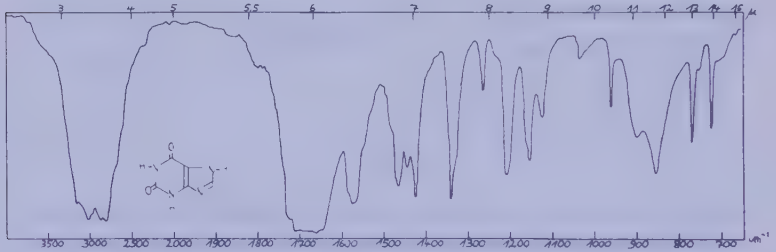
L

Der feste Kolbeninhalt wurde mit heißem Wasser behandelt und die zurückbleibenden Kristalle abgesaugt und nach dem Lösen in wenig verdünnter Natronlauge durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt. Die Ausbeute lag bei mehreren Ansätzen im Durchschnitt bei 83 %. Der Fp liegt oberhalb 300°. Das schwach gefärbte Kristallpulver ist in allen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, etwas löslich in heißem Wasser und gut löslich in verdünnter Natronlauge. Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei 250°/ 0,1 mm sublimiert. Da sich zur Charakterisierung der Substanz Schmelzpunkt und Lösungseigenschaften nicht eignen, wurde das JR-Spektrum aufgenommen. Zum Vergleich sei noch das Spektrum des strukturähnlichen Xanthins mitangegeben.

JR-Spektrum des 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidins.

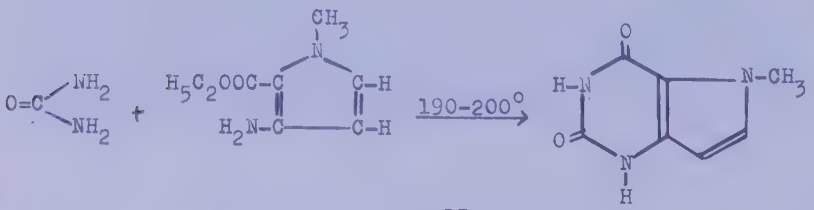


JR-Spektrum des Xanthins.



b) 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LI).

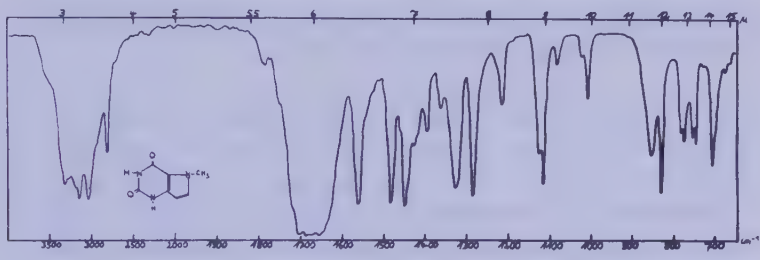
Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog L durch 1½ stündiges Erhitzen von 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa) mit Harnstoff auf 190-200°.



LI

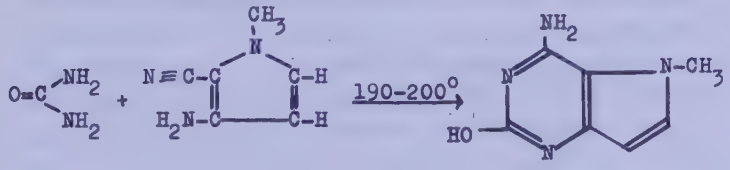
Nach der Aufarbeitung wurden farblose Nadeln erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser oberhalb 300° schmelzen und sich in organischen Lösungsmitteln nur wenig lösen. Löslich sind sie in verdünnter Natronlauge und siedendem Wasser. Zur Charakterisierung der Substanz nahmen wir wieder das JR-Spektrum auf.

JR-Spektrum des 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidins.



c) 2-Hydroxy-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LII).

Wir erhielten diese Verbindung wie die beiden voranstehenden, indem wir 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) mit Harnstoff bei 190-200° zur Reaktion brachten. Dabei war zu beobachten, daß die Umsetzung bedeutend rascher als mit den Aminoestern verlief. Die Reaktion war bereits nach etwa 30 Minuten beendet.



LII

Nach der Aufarbeitung wurde in 88 %iger Ausbeute ein gelbes Pulver erhalten. Aus viel Wasser umkristallisiert bildet es farblose Würfel mit 1 Mol Kristallwasser. Durch Erhitzen der Verbindung im Vakuum auf 110° wurde die Substanz kristallwasserfrei erhalten.

LII ist in organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich, löslich dagegen in verdünnter Salzsäure und verdünnter Natronlauge.

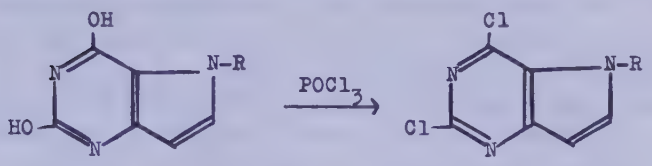
2. Eigenschaften und Reaktionen des 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins und 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins.

Die 2,4-Dioxopyrrolopyrimidine sind thermisch sehr stabile Verbindungen, die erst oberhalb 300° schmelzen und sich wegen der aciden Natur der Hydroxygruppen, die sich mit der Ketogruppe im Gleichgewicht befinden, leicht in verdünnten Laugen lösen. In organischen Lösungsmitteln sind sie nahezu unlöslich.

In der Dihydroxyform reagieren sie auch mit Phosphoroxychlorid, dabei werden 2,4-Dichlorverbindungen erhalten. Wie weitere Untersuchungen am2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIII) ergaben, reagieren die beiden Halogene mit Alkalien wie Natriummethylat oder Ammoniak stufenweise. Unter milden Bedingungen wird nur das Chlor in 4-Stellung ausgetauscht, während unter energischen Bedingungen auch Substitution des Halogens in 2-Stellung eintritt.

Bei der Methylierung der beiden Dioxopyrrolopyrimidine mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung entsteht in beiden Fällen dasselbe Methylierungsprodukt.

a) 2,4-Dichlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIV) und 2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIII).



R = H L LIV
R = CH_3 LI LIII

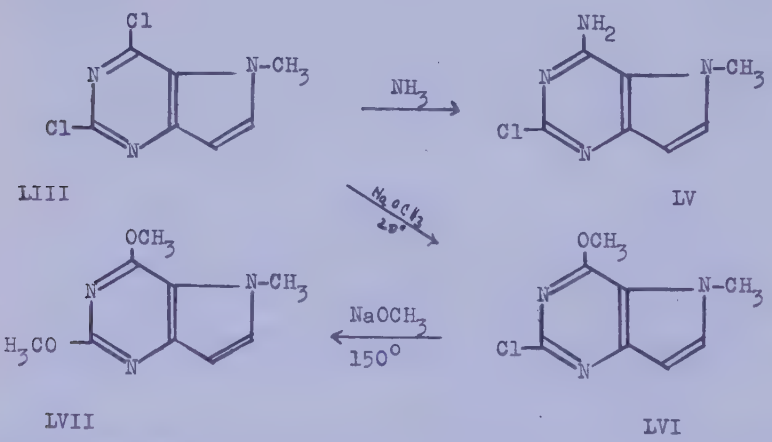
Die Dihydroxyverbindungen L und LI wurden mit überschüssigem Phosphoroxychlorid 10 bzw. 4 Stunden am Rückfluß gekocht, die Reaktionslösung im Vakuum weitgehend eingeengt, darauf auf Eis gegossen, mit Kalilauge unter Kühlung alkalisch gemacht und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Das 2,4-Dichlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIV) fiel nach dem Vertreiben des Chloroforms in einer Ausbeute von 7 % an. Aus Benzol kristallisierte es in schwach gelbgefärbten Nadeln vom Fp 224°. Längeres Erhitzen am Rückfluß brachte keine Erhöhung der Ausbeute.
In bedeutend besserer Ausbeute (60 %) wurde das 2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIII) erhalten, das aus Cyclohexan in farblosen Nadeln vom Fp 158-59° kristallisierte.

b) Umsetzungen des 2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins (LIII).

Wie bereits erwähnt, zeigen die beiden Halogene in LIII eine deutliche Abstufung in der Reaktionsfähigkeit gegenüber nucleophilen Agenzien. So wurde bei der Behandlung der Dichlorverbindung LIII mit alkoholischer Natriumalkoholatlösung bei Raumtemperatur nur das Halogen in 4-Stellung durch die Methoxygruppe, wie schlüssig bewiesen wurde, substituiert; es entstand das 2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LVI) in 85 %iger Ausbeute als farblose Blättchen vom

Fp 128° (Ligroin) und erst bei erhöhter Temperatur, 150° im Autoklaven, erfolgte der Austausch des Halogens in 2-Stellung in 80 %iger Ausbeute zum 2,4-Dimethoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LVII), das aus Ligroin in farblosen Nadeln vom Fp 113-14° kristallisierte.
Auch gegenüber Ammoniak verhält sich LIII ähnlich. Bei mehrmaligem Abdampfen der Dichlorverbindung mit einem Gemisch von Alkohol konz. Ammoniak 1:1 am siedenden Wasserbad wurde nur das Halogen in 4-Stellung durch die Aminogruppe zum 2-Chlor-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LV) substituiert. Die Reaktion verlief mit 75 %iger Ausbeute, aus Alkohol kristallisierte es in farblosen Nadeln vom Fp 254°.

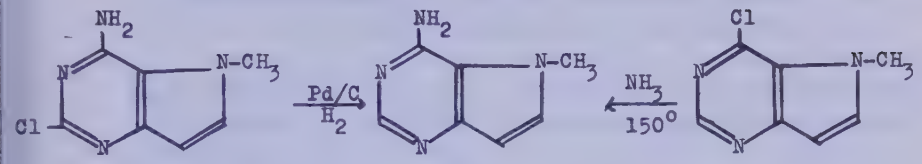
Übersicht:



LVII LVI

Bei der Umsetzung der Dichlorverbindung LIII mit Natriummethylat bzw. Ammoniak stand zunächst nicht fest, ob das Halogen in 2- oder 4-Stellung substituiert worden war. Es war also nötig, die Konstitution der Verbindung LV und LVI zu beweisen. Dazu wurde wie folgt vorgegangen:
4-Amino-2-chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LV) wurde in Methanol unter Zusatz von etwas konz. NH_3 und Pd/C als Katalysator, in einer Wasserstoffathmosphäre geschüttelt, bis

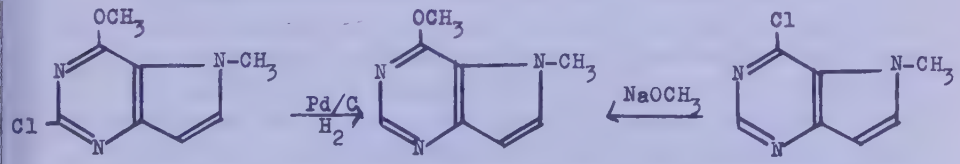
die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam.



LV XLVI XLII

Nach dem Abtrennen des Katalysators und Eindunsten der Lösung im Vakuum blieb ein farbloser Rückstand zurück. Beim Zusatz von Wasser ging das Ammonchlorid in Lösung, während sich farblose Nadeln in einer Ausbeute von 68 % abschieden, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser einen Fp von 245-46° hatten. Diese waren nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und JR-Spektrum mit dem unter I 1c) aus 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) und Formamid und mit dem unter I 2b) aus 4-Chlor-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (XLII) und Ammoniak erhaltenen 4-Amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XL) identisch.

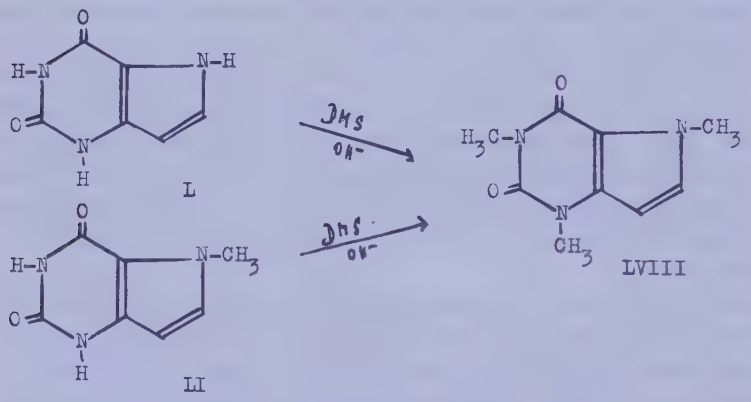
Auch beim 2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LVI) konnten wir das Halogen mit Pd/C und H_2 abhydrieren. Nach der Aufarbeitung wurden aus Ligroin farblose Nadeln vom Fp 128° erhalten, die nach Schmelzpunkt und JR-Spektrum mit dem unter I 2b) aus 4-Chlor-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin (XLII, und Natriummethylat dargestellten 4-Methoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLIV) übereinstimmten. Damit war also die Struktur der Verbindungen LV und LVI bewiesen.



LVI XLIV XLII

c) Methylierung des 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,2-d] pyrimidins (L) und 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins (LI).

Zur Methylierung lösten wir die beiden Verbindungen L und LI in verdünnter Natronlauge und versetzten tropfenweise unter Rühren mit Dimethylsulfat. Gegen Ende der Reaktion schieden sich die Methylierungsprodukte kristallin ab, allerdings blieb noch ein Teil in der Mutterlauge gelöst, der durch Extraktion mit Chloroform gewonnen werden konnte.

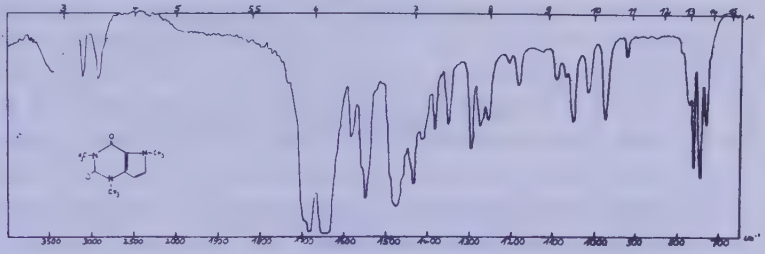


Die Gesamtausbeute an Methylierungsprodukt LVIII betrug bei Verbindung L 70 %. Aus Wasser wurden farblose Nadeln vom Fp 164° erhalten.

Die Ausbeute bei der Methylierung der Verbindung LI lag bei 73 %. Aus Wasser kristallisierte sie in farblosen Nadeln, die ebenfalls bei 164° schmolzen, Der Mischschmelzpunkt und die Aufnahme der beiden JR-Spektren ergaben, daß bei der Methylierung von L und LI dasselbe Endprodukt entstanden war, dh. daß bei Verbindung L auch der Pyrrolstickstoff methyliert wurde. Ein Beweis dafür, daß N-Methylierung und nicht O-Methylierung erfolgt war, ist dadurch gegeben, daß obiges Methylierungsprodukt LVIII mit dem unter II 2b) aus 2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIII) und Natriummethylat dargestellten 2,4-Dimethoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d]

pyrimidin (LVII) (Fp 113-14°) nicht identisch ist. Auch das JR-Spektrum deutet darauf hin, daß N-Methylierung erfolgte. So sieht man 2 starke Banden bei 1686 und 1640 cm^{-1}, die von den O=C - Valenzschwingungen herrühren dürften. Zum Vergleich ist noch das JR-Spektrum des strukturähnlichen Coffeins mitangegeben. Hier liegen die Carbonylbanden bei 1707 und 1658 cm^{-1}.

JR-Spektrum des 1,3,5-Trimethyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins (LVIII).



JR-Spekturm des Coffeins.

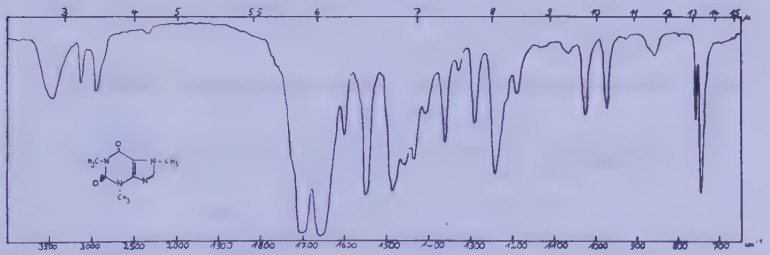
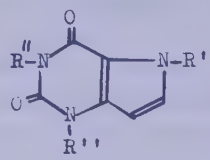


Tabelle VIII.

Übersicht über die dargestellten 2,4-Dioxopyrrolo [3,2-d] pyrimidine.

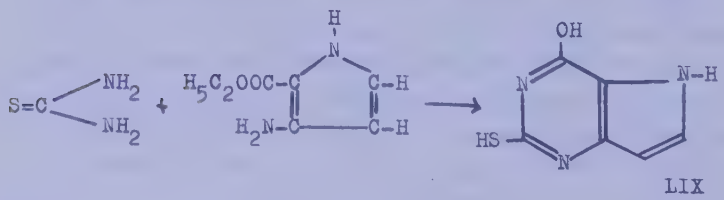
	lfd. Nr.	Bezeichnung	Smp	Ausbeute
R' = H R'' = H	L	2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin	>300°	83 %
R' = CH_3 R'' = H	LI	2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin	>300°	85 %
R' = CH_3 R'' = CH_3	LVIII	1,3,5-Trimethyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin	164°	70 %

III. Umsetzung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Thioharnstoff.

Die Umsetzung der Aminoester mit Thioharnstoff nahmen wir wieder ohne Lösungsmittel vor. Doch verlangte die Umsetzung, sollten die Ausbeuten befriedigend sein, eine genauere Einhaltung der Reaktionstemperatur. Da sich der Thioharnstoff bei 160° teilweise zersetzt, wurde die Reaktionslösung 2 Stunden bei 150° gehalten und dann allmählich innerhalb von 3 Stunden auf 180° erhöht.

1. Darstellung von 2-Mercapto-4-hydroxypyrrolo [3,2-d] pyrimidine.

a) 2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LIX).

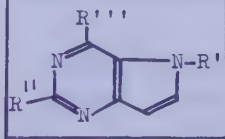


LIX

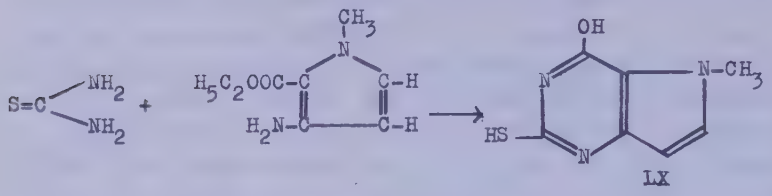
3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester wurde mit der fünffach molaren Menge Thioharnstoff in einem Bad langsam innerhalb von 5 Stunden von 150 auf 180° erhitzt. Der kristallinerstarrte Kolbeninhalt wurde mit Wasser gewaschen und nach dem Lösen in wenig verdünnter Natronlauge durch Ansäuern mit Essigsäure wieder ausgefällt. Die Ausbeute betrug 76 %. Die Substanz ist in org.Lösungsmitteln nahezu unlöslich und schmilzt erst oberhalb 300°. Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei 250°/0,2 mm sublimiert.

Tabelle IX.

Übersicht über die 2,4-disubstituierten Pyrrolo[3,2-d]pyrimidine.

		Bezeichnung	Smp	Ausbeute
R' = H R'' = Cl R''' = Cl	LIV	2,4-Dichlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	224°	7 %
R' = CH_3 R'' = Cl R''' = Cl	LIII	2,4-Dichlor-5-methyl-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	158-159°	60 %
R' = CH_3 R'' = Cl R''' = NH_2	LV	2-Chlor-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin	257°	75 %
R' = CH_3 R'' = Cl R''' = OCH_3	LVI	2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin	128°	85 %
R' = CH_3 R'' = OCH_3 R''' = OCH_3	LVII	2,4-Dimethoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin	113-114°	82 %
R' = H R'' = SH R''' = OH	LIX	2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin	>300°	76 %
R' = CH_3 R'' = SH R''' = OH	LX	2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin	>300°	86 %

b) 2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LX).

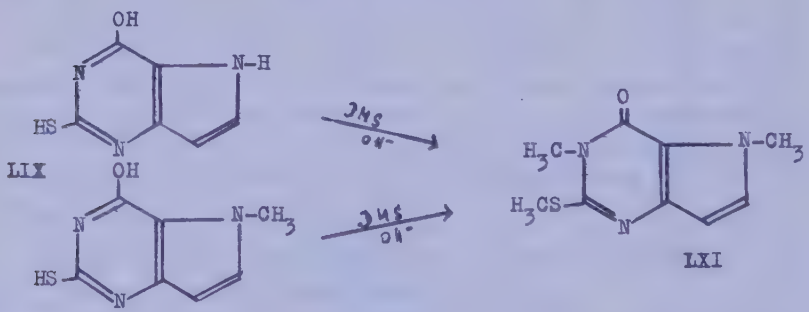


LX

Die Darstellung der Verbindung erfolgte analog LIX durch Erhitzen von 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester mit Thioharnstoff von 150 auf 180°. Die Ausbeute lag bei 86 % Die Substanz ist in org. Lösungsmitteln nahezu unlöslich, leicht löslich in verdünnter Natronlauge. Der Fp liegt oberhalb 300°.

c) Methylierung des 2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidins (LIX) und 2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidins (LX).

Bei der Methylierung von LIX und LX in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat entstand dasselbe Reaktionsprodukt.



LIX

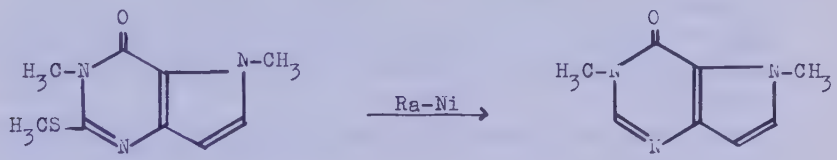
LX

Die Verbindungen LIX und LX wurden in verdünnter Natronlauge gelöst und tropfenweise mit Dimethylsulfat versetzt, wobei sich die Methylierungsprodukte kristallin abschieden. Die Ausbeute an Methylierungsprodukt LXI lag bei Verbindung LIX bei 67 %. Aus Wasser kristallisierte es in farblosen Blätt-

chen vom Fp 103°.

Die Ausbeute bei der Methylierung der Verbindung LX betrug 71 %. Aus Wasser wurden farblose Blättchen erhalten, die nach Fp, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum mit den obigen übereinstimmten.

Beweisend für die Struktur des Methylierungsproduktes als 2-Methylmercapto-3,5-dimethylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin-4(3H)-on ist die Tatsache, daß beim Erhitzen der Verbindung mit Raney-Nickel in alkoholischer Lösung unter Abspaltung von Methylmercaptan das bereits unter I 2c) durch Methylierung von 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXIX) dargestellte 3,5-Dimethylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin-4(3H)-on (IL) entsteht.



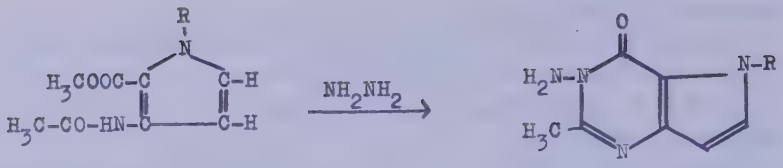
LXI IL

IV. Umsetzung der 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester mit Hydrazin.

Bei der Umsetzung von N-Acetylanthranilsäureester mit Hydrazin (25,26)wird nicht das Hydrazid erhalten, sondern es tritt Ringschluss zum 2-Methyl-3-aminochinazolon-(4) ein. Diese Reaktion wandten wir auf unsere 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester und 1 Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-ester an.

a) 2-Methyl-3-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII) und 2,5-Dimethyl-3-amino-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIII).

Die N-Acetylverbindungen IX und X konnten wir mit Hydrazin in alkoholischer Lösung gemäss folgender Gleichung umsetzen:



R = H IX
R = CH_3 X

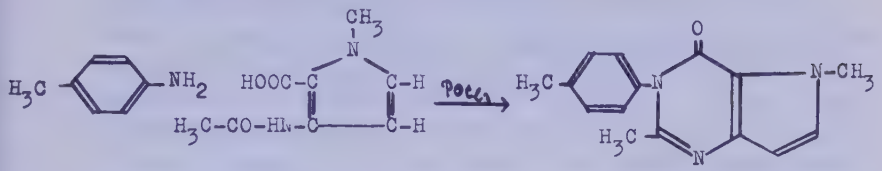
LXII
LXIII

Dazu wurden die Verbindungen IX und X in alkoholischer Lösung mit überschüssigem Hydrazinhydrat 24 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Anschliessend wurden die Lösungen im Vakuum weitgehend eingeengt und die zurückbleibenden Kristalle abgesaugt.
Das 2-Methyl-3-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII) wurde dabei in 30 %iger Ausbeute erhalten. Aus Wasser umkristallisiert hatten die farblosen Nadeln einen Fp von 285°.
Die Ausbeute an 2,5-Dimethyl-3-aminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIII) lag bei 50 %. Aus Wasser wurden farblose Nadeln vom Fp 157° erhalten.

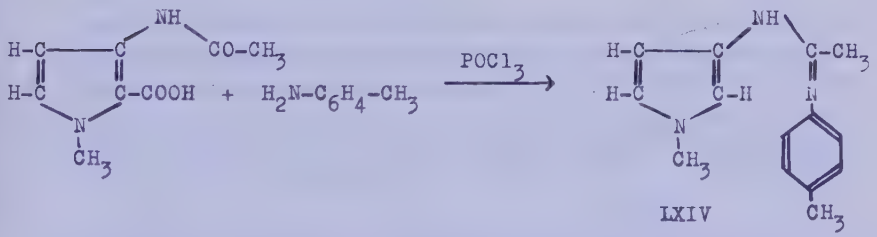
V. Umsetzung von 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXXI) mit aromatischen Aminen und Phosphoroxychlorid.

Durch Erhitzen von o-Acetaminobenzoesäure mit arom.Aminen und Phosphoroxychlorid können 2-Methyl-3-arylchinazolone-(4) erhalten werden (27).J.Klosa (28) hat eine grosse Anzahl dieser Chinazolone dargestellt und auf ihre stoffwechselbeeinflussenden Eigenschaften hin untersucht und konnte bei einigen gute sedative Wirkung feststellen.
Entsprechend versuchten wir, die 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) mit arom.Aminen und Phosphoroxychlorid zu Derivaten des 2,5-Dimethyl-3-aryl-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ons umzusetzen. Dazu wurden äquimolare Mengen von 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) mit p-Toluidin in Toluol suspendiert, unter Rühren mit Phosphoroxychlorid versetzt und das Gemisch am Wasserbad erwärmt, wobei unter Chlor-

wasserstoffentwicklung die Reaktion eintrat.
Die Umsetzung sollte so verlaufen:



Nach der Aufarbeitung erhielten wir ein Produkt in 60 %iger Ausbeute, das nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol einen Fp von 119° hatte und den Analysenwerten nach keinen Sauerstoff mehr enthielt. Die Reaktion musste also anders als erwartet verlaufen sein, worauf auch die Tatsache hindeutete, daß die Substanz eine für Pyrrole mit freier α-Stellung charakteristische positive Ehrlichreaktion gab. Daher kann angenommen werden, daß sich im saueren Reaktionsmilieu in der Hitze unter Decarboxylierung der 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) das Anil des 1-Methyl-3-acetaminopyrrol gebildet hat.



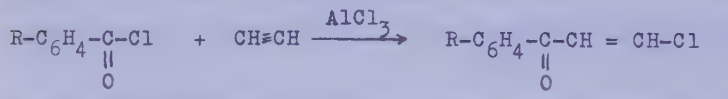
LXIV

Als weiteres Anilinderivat wurde noch das p-Chloranilin unter obigen Bedingungen mit 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) und Phosphoroxychlorid umgesetzt. Auch in diesem Fall wurde eine sauerstoffreie Verbindung in 65 %iger Ausbeute erhalten, die aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln vom Fp 130-31° kristallisierte.
Auch hierbei handelt es sich um ein Anil des 1-Methyl-3-acetaminopyrrols, das man besser als N-[1-Methylpyrrolyl-(3)] - N'-(p-chlorphenyl)-acetamidin bezeichnet.

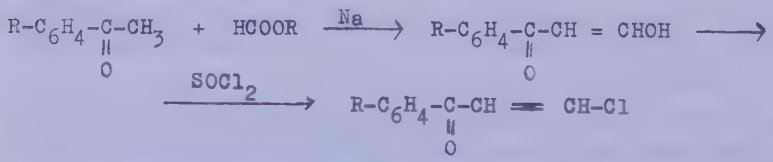
C. Umsetzung von aromatischen ß-Chlorvinylketonen mit Thioglykolsäuremethylester, Sarcosinester und Glycinester.

1. Umsetzung von aromatischen ß-Chlorvinylketonen mit Thioglykolsäuremethylester.

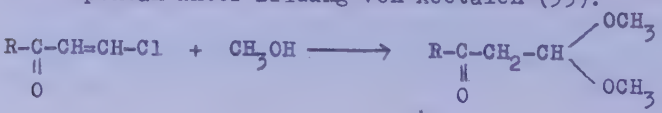
Die aromatischen ß-Chlorvinylketone sind äusserst reaktionsfähige Verbindungen. Bei ihnen steht das Halogen an einer zur Ketogruppe konjugierten Doppelbindung. Sie sind somit vinyloge Säurechloride und reagieren mit aliphatischen (29) und aromatischen Aminen (30), unter Bildung der entsprechenden Enamine, ebenso mit Phenol (31), unter Entstehung ungesättigter Äther, auch mit Thiophenol (32) tritt Reaktion ein, wobei ungesättigte Sulfide entstehen.
Man erhält die aromatischen ß-Chlorvinylketone entweder durch Umsetzung von Säurechloriden mit Acetylen (33) in Gegenwart von Aluminiumchlorid,



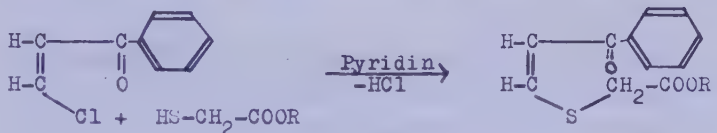
oder durch Umsetzung von Acetophenon, oder kernsubstituierten Acetophenon mit Ameisensäureester in Gegenwart von Natrium und Behandeln der entstandenen Hydroxymethylenverbindung mit Thionylchlorid (34).



Die ß-Chlorvinylketone sind instabil und polymerisieren nach einiger Zeit unter Bildung dunkelgefärbter Harze. Im Eisschrank sind sie einige Wochen haltbar.
Mit Alkohol reagieren sie im alkalischen Medium schon bei -10° spontan unter Bildung von Acetalen (35).



Anders verläuft die Umsetzung mit Thioglykolsäuremethylester in Pyridin, wie schon H.Fießelmann und S.Kroll (36) bei aliphatischen ß-Chlorvinylketonen zeigen konnten, bei Anwendung äquimolarer Mengen von ß-Chlorvinylketon und Thioglykolsäureester. Unter Austritt von Chlorwasserstoff, der vom anwesenden Pyridin gebunden wird, tritt Bildung eines ungesättigten Sulfids ein.



Die ungesättigten Sulfide sind im Gegensatz zu den ß-Chlorvinylketonen stabile Verbindungen, die auch nach längerer Aufbewahrungszeit unverändert bleiben.
Wird bei dieser Reaktion pro Mol ß-Chlorvinylketon 2 Mol Thioglykolsäureester eingesetzt, so bildet sich das Mercaptal des Hydroxymethylenpropiophenons, das bei der Destillation wieder 1 Mol Thioglykolsäureester abspaltet und das ungesättigte Sulfid ergibt.
Die nachstehend angeführten ungesättigten Sulfide wurden durch Umsetzung der verschiedenen ß-Chlorvinylketone mit Thioglykolsäuremethylester dargestellt.

ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinylphenylketon (LXVI).

$C_6H_5-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH=CH-S-CH_2-COOCH_3$

Hellgelbes Öl Sdp. 171-72°/0,07 mm Ausbeute: 72 %

ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-p-chlorphenylketon (LXVII)

$Cl-C_6H_4-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH=CH-S-CH_2-COOCH_3$

Farblose Blättchen Sdp.190-92°/0,06 mm Ausbeute: 65 %
Fp. 41°

LXVII ist gut löslich in Benzol, Äther und Aceton, schwer löslich in kaltem Methanol, unlöslich in Wasser.

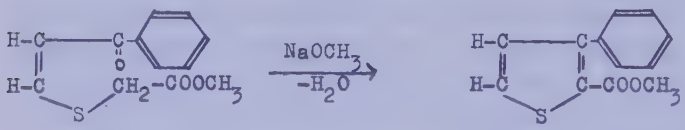
ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-p-methoxyphenyl-keton (LXVIII).

$H_3CO-C_6H_4-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH=CH-S-CH_2-COOCH_3$

Farblose glänzende Blättchen Fp. 113-14° Ausbeute:70 %
Die Substanz ist löslich in Benzol, Äther und Aceton, schwer löslich in kaltem Methanol.

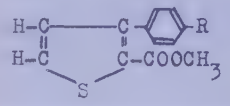
2. Cyclisierung der ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-arylketone zu 3-Arylthiophencarbonsäure-(2)-methylester.

Die oben angeführten ungesättigten Sulfide konnten durch cyclisierende Aldolkondensation mit 1n methanolischer Natriummethylatlösung zu den entsprechenden 3-Arylthiophencarbonsäure-(2)-ester ringgeschlossen werden.



Die erhaltenen Thiophene sind in folgender Tabelle X zusammengestellt:

Tabelle X.

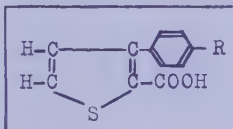
	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
LXIX R = H	farblose Blättchen	118-19°	32 % x)
LXX R = Cl	farblose Nadeln	95-96°	40 %
LXXI R = OCH_3	farblose Nadeln	101°	48 % x)

x) LXIX und LXXI wurden von H.Fießelmann und H.Habicht (37) ausgehend von den entsprechenden Hydroxymethylenverbindungen über die Mercaptale erhalten.

3. Verseifung der 3-Arylthiophencarbonsäure-(2)-methylester.

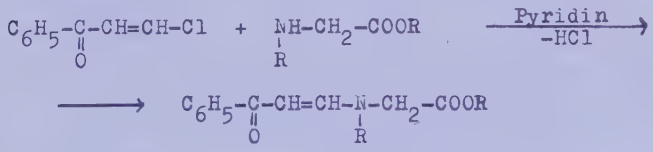
Durch Verseifung der Methylester mit 10 %iger wässeriger Natronlauge erhielten wir in guten Ausbeuten die Carbonsäuren, die in Tabelle XI zusammengestellt sind.

Tabelle XI.

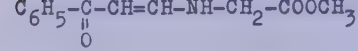
	Kristallform	Schmelzpunkt	Ausbeute
LXXII R = H	farblose Blättchen	205°	90 %
LXXIII R = Cl	farblose Nadeln	216°	88 %
LXXIV R = OCH_3	farblose Nadeln	170°	85 %

4. Umsetzung von ß-Chlorvinylphenylketon mit Sarkosin- und Glycinester.

Die Umsetzung von ß-Chlorvinylphenylketon mit Sarkosin- und Glycinester nahmen wir in Pyridin vor.
0,13 Mol Aminoester wurden in Pyridin gelöst und 0,1 Mol ß-Chlorvinylphenylketon unter Rühren und Kühlen zugetropft. Nach Abklingen der Wärmetönung wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch 10 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Zugeben von Wasser schied sich das Reaktionsprodukt kristallin ab. Bei der Umsetzung von Glycinester mit ß-Chlorvinylphenylketon war ein Lösungsmittel-Benzol- nötig, da ohne Lösungsmittel zu starke Verharzung eintrat. Die erhaltenen Enamine geben eine rote Eisen(III) Chlorid-Reaktion.

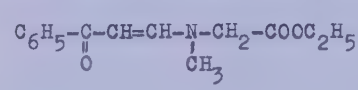


(N-Carbomethoxymethyl)-aminomethylen-acetophenon (LXXV).



Farblose Nadeln, Fp. 78-79° (Isopropyläther)
Ausbeute: 50 %
Die Substanz ist löslich in Benzol und Alkohol, wenig löslich in Äther und Ligroin.

(N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)-aminomethylen-acetophenon (LXXVI).



Farblose Nadeln, Fp. 82° (Isopropyläther)
Ausbeute: 80 %
LXXVI ist gut löslich in Alkohol und Benzol, mässig löslich in Äther, Diisopropyläther und Ligroin.

Alle Versuche, diese Verbindungen zu 3-Phenylpyrrolcarbonsäure-(2)-ester zu cyclisieren, schlugen fehl. Diese Enamine, vornehmlich LXXVI, waren bei nicht zu hoher Temperatur gegenüber alkalischen Kondensationsmitteln, wie Natriumalkoholat oder Natriumamid, in wasserfreien Lösungsmitteln stabil. In hochsiedenden Lösungsmitteln trat allmähliche Verharzung ein, ohne daß ein Pyrrol nachgewiesen werden konnte.

Experimenteller Teil.

(N-Carbomethoxymethyl)- α-chlor-ß-aminopropionitril (I).

a) In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter werden 49 g (0,55 Mol) frisch destillierter Glycinmethylester in 70 ml Benzol gelöst und die Lösung von 43,5 g (0,5 Mol) α-Chloracrylnitril in 50 ml Benzol unter Rühren zugetropft. Nachdem etwa 1/5 zugefügt ist, tritt im Kolben eine Temperaturerhöhung auf. Man kühlt so, daß die Temperatur im Kolben nicht über 35° steigt. Nach Abklingen der Wärmetönung wird noch 10 Min. bei 80° weitergerührt. Die erkaltete Benzollösung wird nun mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Benzols im Vakuum hinterbleibt ein gelbes schweres Öl, das unter teilweiser Zersetzung bei 86°/0,1 mm siedet.
Ausbeute: 80 g (91 % d.Th.).

b) 15 g (0,12 Mol) Glycinmethylesterhydrochlorid und 6 g feingepulverte wasserfreie Soda werden mit 8,7 g (0,1 Mol) α-Chloracrylnitril in 100 ml Benzol unter Rühren auf 70° erwärmt. Bei Zugabe von 2 ml Wasser setzt unter CO_2-Entwicklung die Reaktion ein. Nach 15 Min. werden nochmals 2 ml Wasser hinzugefügt und das Reaktionsgemisch noch 30 Min. bei 70° gehalten. Die erkaltete Benzollösung wird mit Wasser gewaschen und das Benzol nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum abgezogen, wobei ein schweres Öl zurückbleibt, das denselben Siedepunkt wie das unter a) dargestellte Produkt hat.
Ausbeute: 13 g (70 % d.Th.)

(N-Carbäthoxymethyl)- α -chlor-ß-aminopropionitril (Ia).

Die Darstellung erfolgt analog oben aus 56,6 g (0,55 Mol) Glycinäthylester und 43,5 g (0,5 Mol) α-Chloracrylnitril.

Man erhält ein gelbes Öl in einer Ausbeute von 85 g (90 % d.Th.), das sich beim Versuch der Destillation teilweise zersetzte, sodaß für Ringschlußversuche das Rohprodukt eingesetzt wurde.

(N-Methyl-N-carbomethoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (II).

a) Zu einer Lösung von 57 g (0,55 Mol) Sarkosinmethylester in 70 ml Benzol tropft man unter Rühren 43,5 g (0,5 Mol) α-Chloracrylnitril in 50 ml Benzol. Unter Erwärmen tritt Reaktion ein. Man läßt die Temperatur im Reaktionsgefäß 35° nicht übersteigen. Nach dem Zutropfen rührt man noch 10 Min bei 80° und wäscht darnach die erkaltete Benzollösung mit Wasser neutral und trocknet mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Benzols bleibt ein gelbes Öl zurück, das bei 82-83°/0,05 mm siedet. Die Ausbeute beträgt 87 g (91 % d.Th.).

b) 16,6 g (0,12 Mol) Sarkosinmethylesterhydrochlorid und 6,5 g feingepulverte Soda werden mit 8,7 g (0,1 Mol) α-Chloracrylnitril in 150 ml Benzol auf 70° erwärmt. Unter heftigem Rühren wird nun 2 ml Wasser hinzugefügt, worauf unter CO_2-Entwicklung Reaktion eintritt. Nach 15 Min. werden weitere 2 ml Wasser hinzugefügt und das Reaktionsgemisch noch 30 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird die Benzollösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Benzol im Vakuum vertrieben. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das bei 82-83°/0,05 mm siedet.
Ausbeute: 13 g (71 % d.Th.).

(N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (IIa)

Darstellung analog oben aus 65 g (0,55 Mol) Sarkosinäthylester und 43,5 g (0,5 Mol) α-Chloracrylnitril.
Ausbeute: 92 g (90 % d.Th.).
Wasserklares Öl Sdp. 88-89°/0,05 mm

(N-Cyanomethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (III).

28 g (0,5 Mol) Aminoacetonitril (9) und 43,5 g (0,5 Mol)

α-Chloracrylnitril werden in 100 ml Benzol gelöst und unter Rühren mit 5 g Triäthylamin innerhalb von 8 Stunden versetzt. Nach kurzer Zeit setzt die Reaktion unter Erwärmung und Gelbfärbung ein. Man lässt die Temperatur im Reaktionsgefäß 45° nicht übersteigen. Das Gemisch wird über Nacht stehen gelassen und nachfolgend unter Zusatz von weiteren 2 g Triäthylamin 5 Min. auf 80° erwärmt. Die erkaltete Benzollösung wird mit Wasser gewaschen und das Benzol nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum vertrieben. Zur Entfernung geringer Mengen noch vorhandenen Aminoacetonitrils wird das gelbbraune Öl im Ölvakuum auf 50° erwärmt.
Die Ausbeute beträgt 50 g (70 % d.Th.).
III siedet unter teilweiser Zersetzung bei 105°/0,3 mm und ist auch im Kühlschrank nur wenige Tage haltbar.

(N-Methyl-N-cyanomethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (IV).

Die Darstellung erfolgte analog oben aus 38,5 g (0,55 Mol) Sarkosinnitril (10) und 43,5 g (0,5 Mol) α-Chloracrylnitril in 100 ml Benzol unter Zusatz von 5 g Triäthylamin als Katalysator .
Die Ausbeute beträgt 59 g (75 % d.Th.).
Das braune Öl siedet bei 120°/0,2 mm nicht ganz unzersetzt. Zu Ringschlußversuchen wurde daher das Rohprodukt eingesetzt.

3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V).

In einem 500 ml Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Einleitungsrohr für Stickstoff werden 12,5 g (0,5 Mol) granuliertes Natrium in 300 ml abs. Äther suspendiert und unter Rühren tropfenweise mit 16 g abs. Methanol versetzt. Zu der so entstandenen Suspension von Natriummethylat in Äther tropft man nun unter Stickstoff 44 g (0,25 Mol) (N-Carbomethoxymethyl)α-chlor-ß-aminopropionitril (I) so zu, daß die entstehende Reaktionswärme den Äther im Sieden hält. Nach dem Zutropfen wird die Reaktionslösung noch eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung gibt man die Mischung auf feingestossenes Eis und

schüttelt die wässerigalkalische Phase noch einige Male mit Äther aus. Die vereinigten Ätherphasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Äthers hinterbleibt ein gelbes Öl, das beim Abkühlen kristallin erstarrt.
Die Ausbeute beträgt 22 g (63 % d.Th.).
Aus Benzol oder Ligroin erhält man farblose Kristalle vom Fp 77°. Der Aminoester ist wenig löslich in Wasser, Benzol, und Ligroin, gut löslich in Alkohol, Äther und Aceton, durchweg löslich auch in verdünnten Mineralsäuren unter Salzbildung. Die Ehrlichreaktion ist in der Kälte orange.

$C_6H_8O_2N_2$ (140,15)

4,597 mg Subst. 8,660 mg CO_2 2,420 mg H_2O
2,975 mg Subst. 0,544 ml N_2 (26°/727 mm)
Ber. C 51,24 H 5,75 N 19,99
Gef. C 51,41 H 5,89 N 19,96

3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (Va).

Die Darstellung erfolgt wie die des Methylesters (V) aus 47,6 g (0,25 Mol) (N-Carbäthoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (Ia) mit 34 g (0,5 Mol) frisch dargestelltem Natriumäthylat in 300 ml abs. Äther.
Die Ausbeute beträgt 23 g (60 % d.Th.).
Aus Ligroin erhält man farblose Nadeln vom Fp 70°.
Va ist in Alkohol, Äther, Aceton und Benzol gut, in kaltem Ligroin und Wasser wenig löslich. In Mineralsäuren tritt Lösung unter Salzbildung ein. Mit Ehrlichreagenz bekommt man eine orangegelbe Färbung.

$C_7H_{10}N_2O_2$ (154,17)

4,630 mg Subst. 9,275 mg CO_2 2,600 mg H_2O
Ber. C 54,54 H 6,54
Gef. C 54,66 H 6,28

1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (VI).

In einem Dreihalskolben werden 12,5 g (0,5 Mol) granuliertes Natrium in 300 ml abs. Äther suspendiert und unter Rühren 16 g Methanol tropfenweise hinzugefügt. Dazu tropft man nun unter Stickstoff und heftigem Rühren 47,5 g (0,25 Mol) (N-Methyl-N-carbomethoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (II) so zu, daß nach Eintritt der Reaktion der Äther im Sieden gehalten wird. Nach dem Zutropfen wird noch eine halbe Stunde lang zum Sieden erhitzt und das Ganze über Nacht stehen gelassen. Nachfolgend gießt man die Mischung auf feingestossenes Eis, trennt die Ätherphase ab und schüttelt die wässerige Phase noch mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Kaliumkarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein rotbraunes Öl, das in Portionen von 4 g destilliert werden kann. Man erhält ein farbloses Öl, das sich nach einigen Tagen allmählich rot färbt und beim Abkühlen kristallisiert.
Ausbeute: 31 g (80 % d.Th.). Sdp. 92°/0,05 mm Fp~25-26°.
Der Aminoester ist in Wasser wenig, in verdünnter Salzsäure unter Salzbildung löslich. Gut löslich ist er auch in Äther, Alkohol und Aceton, wenig löslich in Ligroin. Mit Ehrlichreagenz erhält man eine orangegelbe Färbung.

$C_7H_{10}N_2O_2$ (154,16)

6,234 mg Subst. 12,456 mg CO_2 3,638 mg H_2O
3,744 mg Subst. 0,606 ml N_2 (23°/740 mm)

Ber.	C	54,54	H	6,54	N	18,17
Gef.	C	54,52	H	6,53	N	18,18

1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa)

Darstellung analog oben aus 41 g (0,2 Mol) (N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (IIa) mit aus 9,2 g granuliertem Natrium bereitetem Natriumäthylat in 250 ml Äther.
Die Ausbeute beträgt 26 g (78 % d.Th.).

Aus Äther-Petroläther erhält man farblose Kristalle vom Fp~24°. VIa ist in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther gut löslich, löslich auch unter Salzbildung in verdünnten Säuren. Die Ehrlichreaktion ist orange.

$C_8H_{12}N_2O_2$ (168,20)

3,880 mg Subst. 8,073 mg CO_2 2,464 mg H_2O
3,556 mg Subst. 0,530 ml N_2 (24°/739 mm)
Ber. C 57,12 H 7,19 N 16,65
Gef. C 56,78 H 7,10 N 16,66

1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII).

In einem Dreihalskolben werden 5 g granuliertes Natrium in 200 ml abs. Äther suspendiert und tropfenweise mit 7 g Methanol versetzt. Dazu tropft man unter heftigem Rühren und unter Stickstoff 15,7 g (0,1 Mol) (N-Methyl-N-cyanomethyl)-α-chlor-ß-aminopropionitril (IV) so zu, daß nach Einsetzen der Reaktion der Äther gerade im Sieden gehalten wird. Nach dem Zutropfen wird das Reaktionsgemisch noch eine halbe Stunde zum Sieden erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Darnach gießt man auf feingestossenes Eis, trennt die gelbgefärbte Ätherphase ab und schüttelt die wässerige Phase noch 5 bis 6 mal mit Äther aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen und der Äther nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat abdestilliert. Das zurückbleibende Öl erstarrt beim Abkühlen. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol oder Ligroin erhält man farblose Prismen vom Fp 78° in einer Ausbeute von 8,5 g (70 % d.Th.).
VII ist gut löslich in Alkohol, Äther und Aceton und mässig löslich in Benzol, Ligroin und Wasser. In verdünnter Mineralsäure tritt Lösung unter Salzbildung ein. Die Ehrlichreaktion ist orangegelb.

$C_6H_7N_3$ (121,14)

4,464 mg Subst. 9,771 mg CO_2 2,243 mg H_2O
1,778 mg Subst. 0,563 ml N_2 (27°/736 mm)

Ber.	C	59,48	H	5,82	N 34,69
Gef.	C	59,74	H	5,62	N 34,89

1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIII).

20 g (0,125 Mol) α-Chlorzimtsäurenitril und 22 g (0,187 Mol) Sarkosinäthylester werden in 20 ml abs. Äthanol gelöst und bei minus 15° unter Rühren eine Lösung von 6 g Natrium in 125 ml Äthanol innerhalb von 6 Stunden zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen, nachfolgend auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen und 3 mal mit Portionen von 30 ml halbkonzentrierter Salzsäure ausgeschüttelt. Beim Abkühlen der salzsauren Lösung auf -30° scheidet sich bereits ein Großteil des Hydrochlorids des 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylesters sehr rein ab. Ein weiterer Anteil wird beim Eindunsten der salzsauren Lösung im Vakuum gewonnen. Zur Gewinnung der freien Aminoverbindung wird das Hydrochlorid in Wasser gelöst und Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion hinzugefügt, nachfolgend ausgeäthert und der Äther nach dem Trocknen mit Pottasche verdampft, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt, das beim Abkühlen kristallin erstarrt. Aus Ligroin erhält man farblose Kristalle vom Fp 34°.
Die Ausbeute beträgt 10,5 g (35 % d.Th.).
VIII ist gut löslich in Alkohol, Äther und Aceton und Benzol, wenig löslich in Wasser und Ligroin und zeigt eine orangegelbe Ehrlichreaktion.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244,29)

4,472 mg Subst. 11,280 mg CO_2 2,640 mg H_2O
4,046 mg Subst. 0,420 ml N_2 (27°/736 mm)

Ber.	C	68,83	H	6.60	N 11,46
Gef.	C	68,84	H	6,60	N 11,44

3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (IX).

1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Die sofort einsetzende Reaktion wird durch kurzes Erhitzen am Wasserbad zu Ende geführt. Beim Abkühlen fällt die Acetylverbindung kristallin aus. Aus Wasser erhält man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 129°.
Die Ausbeute beträgt 1,5 g (77 % d.Th.).
IX ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Aceton, mässig löslich in kaltem Wasser, Benzol und Ligroin. Die Ehrlichreaktion ist in der Kälte negativ.

$C_8H_{10}N_2O_3$ (182,18)

3,458 mg Subst. 0,465 ml N_2 (25°/735 mm)
Ber. N 15,37 Gef. N 14,90

1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (X).

1,56 g (0,01 Mol) Aminoester VI werden wie oben mit 2 ml Acetanhydrid umgesetzt. Beim Abkühlen fällt die Acetylverbindung aus. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose Blättchen vom Fp 116°.
Die Ausbeute beträgt 1,6 g (81 % d.Th.).
X ist löslich in Alkohol, Äther und Aceton, mässig löslich in Wasser, Benzol und Ligroin. Die Ehrlichreaktion ist in der Kälte negativ.

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196,21)

3,062 mg Subst. 0,406 ml N_2 (25°/729 mm)
Ber. N 14,27 Gef. N 14,57

1-Methyl-5-phenyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XI).

1,2 g (0,005 Mol) 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIII) werden mit 1 ml Acetanhydrid versetzt und die Mischung 15 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Anschliessend wird Wasser zugegeben und die ausfal-

lenden Kristalle abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Man erhält farblose Blättchen in einer Ausbeute von 1 g (72 % d.Th.), die bei 78° schmelzen und in Alkohol und Äther gut, in Benzol und Ligroin mässig löslich sind.

$C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286,32)

4,058 mg Subst. 9,988 mg CO_2 2,224 mg H_2O

Ber. C 67,11 H 6,34

Gef. C 67,17 H 6,13

1-Methyl-2-cyano-3-acetaminopyrrol (XII).

0,6 g (0,005 Mol) 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) werden mit 1 ml Essigsäureanhydrid 15 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Die Lösung giesst man in eine Porzellanschale und läßt das Ganze bei Raumtemperatur eindunsten, wobei sich die Acetylverbindung kristallin abscheidet. Aus Wasser oder Benzol erhält man farblose Nadeln vom Fp 126°, die in Alkohol, Äther, Aceton und Methylenchlorid gut und in Benzol, Ligroin und Wasser mässig löslich sind.

Ausbeute: 0,57 g (71 % d.Th.).

$C_8H_9N_3O$ (163,18)

4,199 mg Subst. 9,068 mg CO_2 2,003 mg H_2O

Ber. C 58,88 H 5,56

Gef. C 58,94 H 5,33

3-Benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XIII).

1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V) werden in trockenem Pyridin (10 ml) gelöst und tropfenweise mit 2 ml Benzoylchlorid versetzt und 30 Min. stehen gelassen. Die Lösung wird nun in Wasser gegossen, das ausfallende Öl in Benzol aufgenommen, die Benzolphase mit verdünnter Salzsäure und nachfolgend mit Sodalösung gewaschen und nach dem Trocknen am Wasserbad weitgehend eingeengt. Beim Zugeben von Ligroin zur heissen Lösung fällt die Benzoylverbindung aus. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin erhält man farblose Nadeln vom Fp 155° in einer Ausbeute von 2,1 g

(86 % d.Th.).

XIII ist gut löslich in Methanol, Äther, Benzol und Aceton, mässig löslich in Ligroin. Die Ehrlichreaktion ist negativ.

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244,25)

4,920 mg Subst. 11,530 mg CO_2 2,117 mg H_2O

4,596 mg Subst. 0,461 ml N_2 (23°/741 mm)

Ber. C 63,92 H 4,95 N 11,47

Gef. C 63,96 H 4,81 N 11,24

1-Methyl-3-benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XIV).

In 10 ml trockenem Pyridin werden 1,54 g (0,01 Mol) Aminoester VI gelöst und unter Umschütteln tropfenweise mit 2 ml Benzoylchlorid versetzt und eine halbe Stunde lang stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung wie oben werden farblose Nadeln in einer Ausbeute von 2 g (78 % d.Th.) erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin bei 115° schmelzen. Das Benzoylderivat ist gut löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Aceton, wenig löslich in Ligroin und Wasser.

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258,28)

3,251 mg Subst. 0,324 ml N_2 (25°/729 mm)

Ber. N 10,58 Gef. N 10,99

1-Methyl-5-phenyl-3-benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XV).

1,2 g (0,005 Mol) Aminoester VIII werden in 5 ml trockenem Pyridin gelöst und tropfenweise mit 1 ml Benzoylchlorid versetzt. Die Aufarbeitung geschieht wie bei XIII beschrieben. Man erhält farblose Nadeln vom Fp 131° (Ligroin) in einer Ausbeute von 1,4 g (80 % d.Th.).

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348,38)

4,577 mg Subst. 12,179 mg CO_2 2,340 mg H_2O

Ber. C 72,39 H 5,79

Gef. C 72,62 H 5,72

1-Methyl-2-cyano-3-benzoylaminopyrrol (XVI).

0,6 g (0,005 Mol) 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) werden in 5 ml Pyridin mit 1 ml Benzoylchlorid umgesetzt. Das beim Eingiessen in Wasser ausfallende Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure und Sodalösung gewaschen und die nach dem Verdampfen des Methylenchlorids zurückbleibenden Kristalle aus Benzol umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 134-35°.
Ausbeute: 0,9 g (82 % d.Th.).
XVI ist löslich in Alkohol, Äther, Aceton und Methylenchlorid, mässig löslich in Benzol und Ligroin, unlöslich in Wasser.

$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (225,24)

4,944 mg Subst. 12,609 mg CO_2 2,045 mg H_2O

Ber.	C	69,32	H	4,92
Gef.	C	69,60	H	4,62

3-Tosylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XVII).

2,8 g (0,02 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden in 20 ml abs. Benzol gelöst und dazu in kleinen Anteilen 2 g Tosylchlorid gegeben. Man erwärmt am Wasserbad, wäscht die erkaltete Benzollösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft das Benzol weitgehend. Beim Zugeben von Ligroin fällt das Tosylat in feinen Nadeln aus. Aus Ligroin erhält man farblose Nadeln vom Fp 137°.
Ausbeute: 2,5 g (86 % d.Th.).

$C_{13}H_{14}N_2O_4S$ (294,32)

3,475 mg Subst. 0,294 ml N_2 (23°/737 mm)

Ber.	N	9,52	Gef.	N 9,46

1-Methyl-3-tosylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XVIII).

1,54 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester werden in verdünnter Lauge suspendiert und unter heftigem Schütteln 2,5 g p-Toluolsulfochlorid in kleinen Portionen zugegeben. Dabei fällt das Tosylat in Flocken aus. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Ligroin schmelzen die farblosen Nadeln bei 125°.
Ausbeute: 2,5g (78 % d.Th.).
Das Tosylat ist gut löslich in Äther und Aceton, mässig in Alkohol und unlöslich in Lauge.

$C_{15}H_{18}N_2O_4S$ (322,39)

4,672 mg Subst. 9,582 mg CO_2 2, 312 mg H_2O
3,270 mg Subst. 0,226 ml N_2 (29°/723 mm)

Ber.	C	55,88	H	5,62	N	8,69
Gef.	C	56,03	H	5,53	N	8,74

2-Carbäthoxy-3-carbäthoxymethylaminopyrrol (XIX).

3,08 g (0,02 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester und 3,8 g (0,023 Mol) Bromessigsäureäthylester werden in 30 ml Alkohol gelöst, mit 1,1 g feingepulverter wasserfreier Soda versetzt und das Ganze 7 Stunden am Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird nun mit 30 ml Wasser versetzt, wobei ein Öl ausfällt, das beim Verreiben langsam zu einem Kristallbrei erstarrt. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus 50 %igem Alkohol schmelzen die farblosen Prismen bei 85-86°. Die Ausbeute beträgt 3,6 g (75 % d.Th.).
XIX ist löslich in Alkohol, Äther, Aceton und Benzol, unlöslich in Ligroin und Wasser

$C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240,27)

4,600 mg Subst. 9,325 mg CO_2 2,740 mg H_2O
3,041 mg Subst. 0,337 ml N_2 (28°/721 mm)

Ber.	C	54,98	H	6,71	N	11,66
Gef.	C	55,32	H	6,67	N	11,92

1-Methyl-2-carbäthoxy-3-carbäthoxymethylaminopyrrol (XX).

Die Darstellung erfolgt wie oben durch 7 stündiges Erhitzen von 3,36 g (0,02 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester mit 3,8 g (0,023 Mol) Bromessigsäureäthylester und 1,1 g feingepulverter wasserfreier Soda in 30 ml Alkohol. Bei Zugabe von 30 ml Wasser zur erkalteten Lösung scheidet sich ein Öl ab, das alsbald kristallin erstarrt. Aus verdünntem Alkohol erhält man farblose Prismen vom Fp 61° in einer Ausbeute von 4 g (78 % d.Th.), die in Alkohol, Äther, Aceton und Benzol gut löslich sind.

$C_{12}H_{18}N_2O_4$ (254,29)

4,148 mg Subst. 8,570 mg CO_2 2,630 mg H_2O

3,450 mg Subst. 0,346 ml N_2 (25°/722 mm)

Ber. C 56,69 H 7,13 N 11,02

Gef. C 56,39 H 7,10 N 10,91

Pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXI).

1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 5 ml warmer konzentrierter Salzsäure behandelt. Das entstandene Hydrochlorid löst sich beim Verdünnen mit Wasser. Zu dieser auf 0° gekühlten Lösung wird nun 0,75 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser unter Rühren zugegeben . Man läßt die klare Diazoniumsalzlösung 2 Min. stehen, sodaß die Temperatur auf 10° steigt und gießt das Ganze unter Rühren in eine vorher bereitete Lösung von 1,4 g (0,01 Mol) ß-Naphthol in 200 ml 0,15 normaler Lauge, die mit 5 g Trinatriumphosphat als Puffer versetzt ist. Fast augenblicklich fällt ein farbloser Niederschlag aus, das Diazotat des 3-Aminopyrrolcarbonsäuremethylesters. Nun wird unter Rühren am Wasserbad langsam innerhalb einer Stunde auf 60° erhitzt, wobei schon bei etwa 30° die Bildung des Azofarbstoffes einsetzt. Nach Erkalten der Lösung wird der rote Farbstoff abgesaugt und getrocknet. Aus 90 %igen Eisessig kristallisiert er in roten Nadeln, die bei 245° unter Zersetzung schmelzen. Die Ausbeute beträgt 2,3 g (80 % d.Th.).

Der Farbstoff ist unlöslich in Wasser, gut löslich in Alkohol, Äther und Benzol.

$C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295,30)

3,281 mg Subst. 0,428 ml N_2 (27°/725 mm)

Ber. N 14,22 Gef. N 14,16

1-Methylpyrrolcarbonsäure-(2)-methylester-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXII)

Eine wie oben aus 1,54 g (0,01 Mol) Aminoester VI bereitete Diazoniumsalzlösung läßt man in eine vorher bereitete Lösung von 1,4 g (0,01 Mol) ß-Naphthol in 200 ml 0,15 normaler Lauge, die mit 5 g Trinatriumphosphat als Puffer versetzt ist, unter Rühren einfliessen. Dabei fällt augenblicklich ein roter voluminöser Niederschlag aus. Man rührt noch 20 Min. bei Raumtemperatur und saugt den Farbstoff ab. Aus 90 %igem Eisessig kristallisiert er in roten Nadeln, die bei 178-180° schmelzen. Die Ausbeute ist annähernd quantitativ. Der Farbstoff ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther und Benzol.

$C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309,31)

4,375 mg Subst. 10,520 mg CO_2 1,898 mg H_2O

3,949 mg Subst. 0,487 ml N_2 (24°/731 mm)

Ber. C 66,00 H 4,88 N 13,59

Gef. C 65,62 H 4,85 N 13,63

1-Methyl-5-phenylpyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXIII).

Die Darstellung dieses Azofarbstoffes erfolgt wie XXII durch Umsetzung einer aus 1,2 g (0,005 Mol) 1-Methyl-5-phenyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester bereiteten Diazoniumsalzlösung mit einer Lösung von 0,7 g (0,005 Mol) ß-Naphthol in 100 ml 0,15 n Lauge, die mit 3 g Trinatriumphosphat als Puffer versetzt ist. Aus Eisessig kristallisiert der Farbstoff in roten Nadeln vom Fp 243°. Die Ausbeute beträgt 1,9 g (annähernd quantitativ).

$C_{24}H_{21}N_3O_3$ (399,43)

4,438 mg Subst. 11,716 mg CO_2 2,120 mg H_2O

Ber. C 72,16 H 5,30

Gef. C 72,05 H 5,34

1-Methyl-2-cyanopyrrol-(3 azo 1)-naphthol-(2) (XXIV).

Eine aus 0,6 g (0,005 Mol) 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII), 3 ml konz.Salzsäure und 0,4 g Natriumnitrit bereitete Diazoniumsalzlösung läßt man zu einer Lösung von 0,7 g (0,005 Mol) ß-Naphthol in 100 ml 0,15 n Lauge, die mit 3 g Trinatriumphosphat gepuffert ist, einfliessen, wobei augenblicklich ein orangeroter voluminöser Niederschlag ausfällt. Aus Eisessig erhält man rote Nadeln vom Fp 233-36°. Die Ausbeute ist annähernd quantitativ.
Der Farbstoff ist unlöslich in Wasser, mässig löslich in kaltem Alkohol und Eisessig.

$C_{16}H_{12}N_4O$ (279,29)

4,653 mg Subst. 11,794 mg CO_2 1,801 mg H_2O

Ber. C 69,55 H 4,38

Gef. C 69,17 H 4,33

Pyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XXV).

Eine aus 1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (V) bereitete Diazoniumsalzlösung wird zu 10 ml gekühlter 50 %iger unterphosphoriger Säure hinzugefügt. Man läßt 12 Stunden im Eisschrank und weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen, dabei scheidet sich ein braunrotes Öl ab. Die wässerige Lösung wird ausgeäthert, der Äther mit Sodalösung gewaschen, sowie über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben braungefärbte Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus wässerigem Methanol in Übereinstimmung mit der Literaturangabe (15) bei 72-73° schmelzen.
Ausbeute: 0,86 g (71 % d.Th.).

1-Methylpyrrolcarbonsäure-(2) (XXVI).

Eine wie oben bereitete Diazoniumsalzlösung aus 1,54 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester und 0,75 g Natriumnitrit wird zu 10 ml gekühlter 50 %iger unterphosphoriger Säure hinzugefügt. Es tritt allmählich Stickstoffentwicklung ein. Man lässt die Lösung 12 Stunden im Eisschrank und weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die braungefärbte Lösung wird mit Äther extrahiert, der Äther mit Sodalösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende braune Öl wird mit 10 %iger Natronlauge verseift. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure erhält man Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol in Übereinstimmung mit der Literaturangabe von C.Bell (16) bei 135° schmelzen.
Ausbeute: 0,8 g (65 % d.Th.).

3-Chlorpyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XXVII).

Zu einer Lösung von 1,2 g (0,012 Mol) Kupfer(I)chlorid in 12 ml halbkonzentrierter Salzsäure wird eine aus 1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester bereitete Diazoniumsalzlösung unter Kühlung hinzugefügt. Man läßt das Ganze 12 Stunden im Eisschrank und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen und unterwirft die dunkelgefärbte Flüssigkeit der Wasserdampfdestillation, wobei man etwa 150 ml auffängt. Die überdestillierte wässerige Lösung wird nun 4 mal ausgeäthert, die Ätherphase mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die nach dem Abdestillieren des Ätherszurückbleibenden Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 90°.
Ausbeute: 0,85 g (71 % d.Th.).

$C_6H_6ClNO_2$ (159,58)

5,508 mg Subst.		9,050 mg CO_2			1,940 mg H_2O		
9,922 mg Subst.		8,900 mg AgCl					
	Ber.	C	45,16	H	3,79	Cl	22,22
	Gef.	C	44,83	H	3,94	Cl	22,17

1-Methyl-3-chlorpyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (XXVIII).

1,2 g (0,012 Mol) Kupfer(I)chlorid werden in 12 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst, die Lösung abgekühlt und unter Kühlung mit einer aus 1,68 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa) bereiteten Diazoniumsalzlösung versetzt. Man bewahrt die Lösung 12 Stunden im Eisschrank, nachfolgend 3 Stunden bei Raumtemperatur auf und unterwirft die braun gefärbte Lösung der Wasserdampfdestillation. Die überdestillierte milchige Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt und der Äther nach dem Neutralwaschen und Trocknen abdestilliert. Der Rückstand destilliert im Ölvakuum bei 70°/0,3 mm als farbloses Öl, das beim Abkühlen kristallisiert. Der Fp liegt bei etwa 18°. Die Ausbeute beträgt 1,3 g (70 % d.Th.).

$C_8H_{10}ClNO_2$ (187,63)

2,880 mg Subst. 0,208 ml N_2 (27°/726 mm)
9,996 mg Subst. 7,250 mg AgCl

Ber.	N	7,46	Cl	18,89
Gef.	N	7,85	Cl	17,92

3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)(XXIX).

1,8 (0,01 Mol) 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XIII) werden mit 12 ml 10 %iger Natronlauge 15 Min. lang am Rückfluss gekocht. Die noch heiße Lösung wird filtriert und nach dem Erkalten unter Kühlung eben angesäuert. Die Säure scheidet sich langsam in fast farblosen Blättchen ab. Sie ist leicht löslich in Alkohol, wenig löslich in Äther, Benzol und Wasser. Mit Ehrlichreagens bekommt man eine tiefrotviolette Färbung. Aus verdünnten Methanol kristallisiert die Säure in farblosen Blättchen, die bei 130-35° unter Decarboxylierung schmelzen.
Ausbeute: 1 g (62 % d.Th.).

3-Acetaminopyrrol (XXX).

a) 0,5 g obige Säure XXIX werden in einer Sublimationsbirne im

Ölvakuum langsam auf 135° erhitzt. Bei 132° beginnt die Decarboxylierung und das 3-Acetaminopyrrol sublimiert. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmelzen die farblosen Kristalle bei 93°.

Ausbeute: 0,3 g (80 % d.Th.)

Das 3-Acetaminopyrrol ist gut löslich in Äther, Alkohol, Aceton und Wasser, mässig löslich in wenigpolaren Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol und Ligroin. Mit Ehrlichreagenz erhält man eine rotviolette Färbung.

b) 1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 10 %iger wässeriger Natronlauge 10 Min. lang am Rückfluß verseift. Darauf wird die 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2) durch Ansäuern der alkalischen Lösung mit verdünnter Salzsäure decarboxyliert. Man läßt 10 Min. lang stehen und macht erneut alkalisch, um das Amin in Freiheit zu setzen. Darauf wird die Lösung mehrmals mit peroxydfreiem Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung rasch mit Kaliumcarbonat getrocknet. Die filtrierte Lösung wird mit 0,5 g Acetanhydrid versetzt und eine Stunde lang stehen gelassen. Der nach dem Vertreiben des Äthers hinterbleibende Rückstand wird im Vakuum vom überschüssigen Acetanhydrid befreit und im Ölvakuum sublimiert und aus Benzol umkristallisiert. Ein Mischschmelzpunkt mit der unter a) dargestellten Substanz gibt keine Depression.

Ausbeute: 50 mg (4 % d.Th.).

$C_6H_8N_2O$ (124,15)

4,284 mg Subst. 9,093 mg CO_2 2,526 mg H_2O

3,310 mg Subst. 0,667 ml N_2 (23°/742 mm)

Ber.	C	58,05	H	6,49	N	22,57
Gef.	C	57,93	H	6,59	N	22,69

Versuch zur Darstellung von 3-Aminopyrrol und 1-Methyl-3-aminopyrrol.

5 g 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester bzw. 5 g 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 15 ml 10 %iger Natronlauge 10 Min. lang am Rückfluß verseift. Die

erkalteten alkalischen Lösungen werden unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei unter CO_2-Entwicklung Decarboxylierung der 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2) bzw. 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2) eintritt. Nachfolgend wurden die Lösungen wieder alkalisch gemacht, um die Amine in Freiheit zu setzen. Die alkalischen Lösungen wurden nun mehrmals mit peroxydfreiem Äther ausgeschüttelt, der Äther mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers im Vakuum hinterblieb in beiden Fällen ein braunes Öl, das beim Versuch zu destillieren verharzte.

1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXXI).

1,96 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (X) werden mit 12 ml 10 %iger Natronlauge 15 Min. lang am Rückfluß verseift. Die heisse Lösung wird filtriert und nach dem Erkalten unter guter Kühlung eben angesäuert. Die Säure scheidet sich dabei in voluminösen Flocken aus. Aus verdünntem Methanol erhält man farblose Kristalle, die bei 130-32° unter Decarboxylierung schmelzen. Die Ausbeute beträgt 1,27 g (77 % d.Th.). Die Ehrlichreaktion ist rotviolett.

1-Methyl-3-acetaminopyrrol (XXXII).

a) In einer Sublimationsbirne werden 0,5 g obige Säure XXXI im Ölvakuum langsam auf 135° erhitzt. Bei 133° setzt die Decarboxylierung unter Aufschäumen ein und das 1-Methyl-3-acetaminopyrrol sublimiert an den gekühlten Finger. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmelzen die farblosen Blättchen bei 119°.
Ausbeute: 0,35 g (84 % d.Th.).
XXXII ist löslich in Alkohol, Äther, Aceton und Wasser, wenig löslich in kaltem Benzol, Toluol und Ligroin. Mit Ehrlichreagenz erhält man eine rotviolette Färbung.

b) 1,54 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden, wie oben angegeben, verseift, die alkalische

Lösung unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei die 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2) decarboxyliert. Die Lösung wird nun wieder alkalisch gemacht, um das 1-Methyl-3-aminopyrrol in Freiheit zu setzen und mehrmals mit peroxyfreiem Äther ausgeschüttelt und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Die filtrierte Ätherlösung versetzt man mit 0,5 g Acetanhydrid und lässt eine Stunde lang stehen. Der nach dem Vertreiben des Äthers verbleibende Rückstand wird im Vakuum bei niederer Temperatur von überschüssigem Acetanhydrid befreit und darauf im Vakuum sublimiert und aus Benzol umkristallisiert.
Ausbeute: 60 mg (4 % d.Th.)
Ein Mischschmelzpunkt mit der unter a) dargestellten Substanz zeigt keine Depression.

$C_7H_{10}N_2O$ (138,17)

4,738 mg Subst. 10,619 mg CO_2 3,089 mg H_2O

Ber. C 60,85 H 7,29

Gef. C 61,17 H 7,29

3-Benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXXIII).

1,22 g (0,005 Mol) 3-Benzoylaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (XIII) werden mit 10 ml 10 %iger Natronlauge 40 Min. lang am Rückfluß verseift, und die heißfiltrierte Lösung unter Kühlung mit Salzsäure angesäuert. Die Säure fällt in Flocken aus. Aus wässerigem Methanol kristallisiert sie in farblosen Nadeln, die unter Decarboxylierung bei 148-50° schmelzen.
Die Ausbeute beträgt 0,95 g (84 % d.Th.).
Die Säure ist gut löslich in Alkohol, Äther und Aceton, unlöslich in Benzol und Wasser und gibt eine rotviolette Ehrlichreaktion.

3-Benzoylaminopyrrol (XXXIV).

a) In einer Sublimationsbirne werden 0,5 g obige Säure XXXIII langsam im Ölvakuum auf 155° erhitzt, wobei Decarboxylierung

eintritt und das 3-Benzoylaminopyrrol sublimiert. Aus Benzol erhält man farblose Kristalle in einer Ausbeute von 0,35 g (86 % d.Th.). Die bei 150-51° schmelzenden Kristalle lösen sich in Alkohol und Äther gut, dagegen wenig in kaltem Benzol, Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff. Die Ehrlichreaktion ist rotviolett.

b) 1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 10 ml 10 %iger Natronlauge 15 Min. lang verseift. Die heißfiltrierte Lösung wird in der Kälte angesäuert, dabei tritt unter Aufbrausen CO_2-Entwicklung ein. Man läßt 5 Min. lang stehen, versetzt mit 5 ml konz. Natronlauge und fügt unter heftigem Schütteln tropfenweise 2,5 g Benzoylchlorid hinzu. Das Benzoylaminopyrrol scheidet sich in voluminösen Flocken ab.
Ein Mischschmelzpunkt mit der unter a) erhaltenen Benzoylverbindung zeigt keine Depression.
Ausbeute: 1,35 g (77 % d.Th.).

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186,22)

4,401 mg Subst. 11,499 mg CO_2 2,078 mg H_2O
4,896 mg Subst. 0,657 ml N_2 (24°/739 mm)

Ber.	C	70,95	H	5,41	N	15,04
Gef.	C	71,31	H	5,28	N	15,06

<u>1-Methyl-3-benzoylaminopyrrol (XXXV).</u>

1,54 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 10 ml 10 %iger Natronlauge 20 Min. lang verseift. Die heißfiltrierte Lösung wird unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, dabei tritt unter CO_2-Entwicklung Decarboxylierung ein. Man läßt 5 Min. lang stehen und versetzt darauf mit 5 ml konzentrierter Natronlauge, fügt unter Schütteln 2,5 g Benzoylchlorid portionsweise zu, worauf sich das Benzoylderivat in Flocken abscheidet. Aus Ligroin erhält man farblose Nadeln in einer Ausbeute von 1,6 g (80 % d.Th.), die bei 157° schmelzen.
Das Benzoylderivat ist wenig löslich in kaltem Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin, gut löslich in Alkohol und

Äther. Die Ehrlichreaktion ist rotviolett.

$C_{12}H_{12}N_2O$ (200,24)

4,859 mg Subst. 12,880 mg CO_2 2,527 mg H_2O
3,751 mg Subst. 0,477 ml N_2 (23°/742 mm)

Ber.	C	71,97	H	6,04	N	13,99
Gef.	C	72,01	H	5,82	N	14,32

3-Tosylaminopyrrol (XXXVI).

1,4 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden mit 10 ml 10 %iger Natronlauge 15 Min. lang verseift, durch Ansäuern mit Salzsäure decarboxyliert und mit 5 ml konz. Natronlauge wieder alkalisch gemacht. Anschliessend wird die alkalische Lösung mit 2 g Tosylchlorid geschüttelt und die filtrierte Lösung mit Salzsäure neutralisiert, worauf sich das Tosylat dunkelgefärbt abscheidet. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol - Ligroin erhält man farblose Nadeln vom Fp 134° in einer Ausbeute von 1 g (42 % d.Th.). Das Tosylat ist löslich in Alkohol, Äther, Aceton und verdünnter Natronlauge, wenig löslich in Benzol und Ligroin. Die Ehrlichreaktion ist rotviolett.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,30)

4,197 mg Subst. 8,635 mg CO_2 1,843 mg H_2O

Ber.	C	55,90	H	5,12
Gef.	C	56,15	H	4,91

1-Methyl-3-tosylaminopyrrol (XXXVII).

1,54g(0,01 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester werden wie oben verseift und decarboxyliert und die alkalische Lösung portionsweise mit 2,5 g p-Toluolsulfochlorid versetzt und heftig geschüttelt. Beim Ansäuern fällt das Tosylat in Flocken aus. Die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin erhaltenen farblosen Nadeln schmelzen bei 117°. XXXVII ist laugelöslich und gibt eine rote Ehrlichreaktion Ausbeute: 1,5 g (60 % d.Th.)

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,31)

4,255 mg Subst. 8,966 mg CO_2 2,074 mg H_2O
2,556 mg Subst. 0,255 ml N_2 (23°/740 mm)

Ber.	C	57,57	H	5,64	N	11,19
Gef.	C	57,51	H	5,45	N	11,20

4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXVIII).

3,08 g (0,02 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure -(2)-äthylester werden mit 6 g Formamid 4 Stunden in einem Bad von 190-200° erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, in 15 ml 2n Natronlauge gelöst und nach dem Behandeln mit Tierkohle durch Ansäuern mit Essigsäure bis $p_H 6$ wieder ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose Nadeln, die erst oberhalb 300° schmelzen. Sie sind in kaltem Alkohol und Wasser nur wenig löslich, nahezu unlöslich in Äther, Benzol und Aceton. Leicht löslich sind sie in verdünnter Natronlauge und verdünnter Salzsäure. Die Ausbeute beträgt 2,24 g (83 % d.Th.).

$C_6H_5N_3O$ (135,13)

4,130 mg Subst. 8,094 mg CO_2 1,333 mg H_2O
2,969 mg Subst. 0,840 ml N_2 (27°/726 mm)

Ber.	C	53,32	H	3,73	N	31,10
Gef.	C	53,48	H	3,61	N	30,75

4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXIX).

Darstellung analog oben durch 5 stündiges Erhitzen von 3,36 g (0,02 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester mit 4 g Formamid auf 190-200°. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 214-15° und sind in heissem Wasser und Alkohol löslich, wenig löslich in Äther und Benzol und lösen sich leicht in verdünnter Säure wie in verdünnter Lauge.
Die Ausbeute beträgt 2,29 g (77 % d.Th.).

$C_7H_7N_3O$ (149,15)

4,386 mg Subst. 9,144 mg CO_2 1,858 mg H_2O
1,997 mg Subst. 0,510 ml N_2 (25°/729 mm)

Ber. C 56,37 H 4,73 N 28,18
Gef. C 56,90 H 4,74 N 28,06

4-Amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XL).

a) 1,67 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLII) werden mit 15 ml kalt gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung in einem Bombenrohr 3 Stunden auf 150° erhitzt. Die Lösung wird nun im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt, wobei das Ammonchlorid in Lösung geht, während das 4-Amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird. Man erhält farblose Nadeln vom Fp 245-46° in einer Ausbeute von 1,1 g (75 % d.Th.).
Die Substanz ist löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und warmem Wasser, leicht löslich auch in verdünnter Mineralsäure.

b) 1,82 g (0,01 Mol) 2-Chlor-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin werden in 70 ml Methanol gelöst, mit 1 ml konz. Ammoniak und 0,7 g 8 %iger Pd/C versetzt und in einer Wasserstoffathmosphäre geschüttelt. Nach kurzer Zeit, evtl.bei gelindem Erwärmen, setzt die Reaktion ein und nach etwa 40 Min. ist die theoretische Menge an Wasserstoff (224 ml) aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert, gut mit Methanol gewaschen und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach Zusatz von Wasser geht das Ammonchlorid in Lösung, während die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert werden.
Ausbeute: 1 g (68 % d.Th.).

c) 1,21 g (0,01 Mol) 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) werden mit 3 g Formamid 4 h lang in einem Bad von 190-200° erhitzt. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert, wobei farb-

lose Nadeln vom Fp 245-46° erhalten werden, die mit den unter a) und b) dargestellten nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und JR-Spektrum identisch sind.
Ausbeute: 1,2 g (81 % d.Th.).

$C_7H_8N_4$ (148,17)

4,909 mg Subst. 10,227 mg CO_2 2,274 mg H_2O
1,965 mg Subst. 0,675 ml N_2 (29°/723 mm)

Ber.	C	56,74	H	5,44	N	37,82
Gef.	C	56,86	H	5,18	N	37,80

4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLI).

5,4 g (0,04 Mol) 4-Hydroxy-5H- pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXVIII) werden mit 100 ml Phosphoroxychlorid 6 h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei maximal 50° im Vakuum eingeengt. Den Rückstand gibt man auf Eis, versetzt unter Kühlung mit Kalilauge bis p_H 7, saugt den entstandenen Niederschlag, der aus der Halogenverbindung und etwas unverändertem Ausgangsprodukt besteht, ab und extrahiert das Ganze nach dem Trocknen in einem Soxhlet mit Äther, wobei in der Hauptsache die Halogenverbindung herausgelöst wird. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol erhält man schwach gelbgefärbte Nadeln, die im geschlossenen Rohr bei 203-206° unter Zersetzung schmelzen und im Ölvakuum sublimierbar sind.
Die Ausbeute beträgt 1,8 g (33 % d.Th.).
Die Substanz ist löslich in Alkohol, mässig löslich in Äther und nahezu unlöslich in kaltem Benzol, Toluol und Wasser. Leicht löslich ist sie auch in verdünnter Salzsäure.

$C_6H_4N_3Cl$ (153,58)

4,330 mg Subst. 7,473 mg CO_2 0,963 mg H_2O

Ber.	C	46,94	H	2,62
Gef.	C	47,10	H	2,48

4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLII).

2,98 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXIX) werden mit 50 ml Phosphoroxychlorid 4 h am Rückfluß gekocht und die Lösung darauf im Vakuum bei maximal 50° eingeengt. Den dunkelgefärbten Rückstand gibt man auf Eis, stellt unter Kühlung mit Kalilauge auf p_H 10 und schüttelt mehrmals mit Chloroform aus. Die Substanz wird nach dem Vertreiben des Chloroforms im Vakuum aus Methylcyclohexan umkristallisiert, wobei schwach gelbgefärbte Nadeln vom Fp 152° in einer Ausbeute von 2,3 g (69 % d.Th.) erhalten werden, die in Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff gut, in Alkohol, Benzol und Äther mässig löslich sind.

$C_7H_6N_3Cl$ (167,61)

9,664 mg Subst. 8,280 mg AgCl

Ber. Cl 21,15 Gef. Cl 21,18

4-Methoxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLIII).

1,53 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin (XLI) werden mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 20 ml Methanol 4 Stunden in einem Bombenrohr auf 150° erhitzt. Die entstandene Lösung wird weitgehend eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die nach dem Abdampfen des Chloroforms zurückbleibenden Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 167-68°.
Die Ausbeute beträgt 1,1 g (74 % d.Th.).

$C_7H_7N_3O$ (149,15)

4,244 mg Subst. 8,715 mg CO_2 1,655 mg H_2O

3,055 mg Subst. 0,760 ml N_2 (20°/735 mm)

Ber. C 56,37 H 4,73 N 28,18

Gef. C 56,04 H 4,36 N 28,00

4-Methoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLIV).

a) 1,67 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLII) werden mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 20 ml

Methanol 3 h am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird darauf im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Vertreiben des Chloroforms verbleibende kristalline Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert, wobei farblose Nadeln vom Fp 128° erhalten werden, die in Alkohol, Äther, Benzol und heissem Wasser gut löslich sind, wenig dagegen in Ligroin und Cyclohexan. Auch läßt sich die Substanz bei 70° im Ölvakuum sublimieren. Ausbeute: 1,3 g (81 % d.Th.).

b) 0,98 g (0,005 Mol) 2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LVI) werden in 50 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 1 ml konz. Ammoniak und 0,5 g 8 %iger Pd/C in einer Wasserstoffathmosphäre geschüttelt bis die berechnete Menge von 112 ml Wasserstoff aufgenommen ist, wozu etwa 45 Min. nötig sind. Nach dem Abtrennen des Katalysators wird die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Das auf diesem Wege erhaltene Produkt stimmt mit dem unter a) dargestellten hinsichtlich Lösungseigenschaften, Schmelzpunkt und JR-Spektrum völlig überein.

Die Ausbeute beträgt 0,5 g (62 % d.Th.).

$C_8H_9N_3O$ (163,18)

4,779 mg Subst. 10,379 mg CO_2 2,315 mg H_2O

3,090 mg Subst. 0,733 ml N_2 (26°/728 mm)

Ber.	C	58,88	H	5,56	N	25,75
Gef.	C	59,27	H	5,42	N	25,95

4-Amino-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLV).

1,53 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLI) werden mit 7 ml bei 0° mit Ammoniak gesättigtem abs. Äthanol im Autoklaven 7 h auf 150° erhitzt. Die im Autoklaven auskristallisierten Nadeln werden mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln, die im geschlossenen Rohr bis 280° nicht schmelzen. Bei dieser Temperatur tritt unter Sublimieren bereits etwas Zersetzung ein.

Ausbeute: 1g (75 % d.Th.).
XLV ist in kaltem Alkohol und Wasser nur wenig löslich, praktisch unlöslich in Äther und Benzol. In verdünnter Salzsäure tritt Lösung unter Salzbildung ein. Das in Äthanol schwer lösliche Pikrat schmilzt nicht bis 290°.

$C_6H_6N_4$ (134,14)

3,994 mg Subst. 7,806 mg CO_2 1,506 mg H_2O
2,368 mg Subst. 0,892 ml N_2 (25°/737 mm)

Ber.	C	53,72	H	4,51	N	41,77
Gef.	C	53,34	H	4,22	N	41,84

5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLVII).

1,53 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLI) werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 1 ml konz. Ammoniak und 0,5 g 8 %iger Pd/C versetzt und in einer Wasserstoffathmosphäre bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach kurzer Zeit evtl. nach gelindem Erwärmen, setzt die Wasserstoffaufnahme ein und nach etwa einer halben Stunde ist die theoretische Menge von 224 ml Wasserstoff aufgenommen. Darnach wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der gutgetrocknete Rückstand wird mit abs. Tetrahydrofuran ausgekocht, wobei nur das 5H-Pyrrolo [3,2-d] pyrimidin in Lösung geht, während das Ammonchlorid ungelöst zurückbleibt. Nach dem Abdampfen des Tetrahydrofurans werden die zurückbleibenden Kristalle aus Toluol umkristallisiert, wobei man farblose Nadeln vom Fp 174-75° in einer Ausbeute von 0,9 g (75 % d.Th.) erhält, die sich im Ölvakuum sublimieren lassen.
Die Substanz ist wie das Purin sehr gut löslich in Wasser, Alkohol, Dioxan und Tetrahydrofuran, wenig löslich in Äther, Chloroform, Benzol und Toluol und gibt mit Silber-und Zinksalzlösungen kristalline Komplexsalze, auch tritt mit Mineralsäuren Salzbildung ein. Mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung erhält man ein Pikrat, das bei 203-4° schmilzt.

$C_6H_5N_3$ (119,12)

4,385 mg Subst. 9,735 mg CO_2 1,660 mg H_2O
3,009 mg Subst. 0,962 ml N_2 (26°/727 mm)

Ber.	C	60,49	H	4,23	N	35,28
Gef.	C	60,59	H	4,24	N	34,94

5-Methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLVIII).

1,67 g (0,01 Mol) 4-Chlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XLII) werden in 70 ml Äthanol gelöst und unter Zusatz von 1 ml konz. Ammoniak und 0,5 g 8 %iger Pd/C bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffathmosphäre so lange geschüttelt, bis die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kommt, was etwa 40 Min. in Anspruch nimmt. Die vom Katalysator befreite Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der kristalline Rückstand 3 mal mit abs. Tetrahydrofuran ausgekocht, wobei das Ammonchlorid ungelöst zurückbleibt. Nach dem Vertreiben des Tetrahydrofurans werden die zurückbleibenden Kristalle aus Ligroin umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln vom Fp 84-85° in einer Ausbeute von 1,1 g (82 % d.Th.). XLVIII ist gut löslich in Wasser, Alkohol, Dioxan und Tetrahydrofuran, wenig löslich in Äther, Chloroform und Benzol und gibt mit Zink- und Silbersalzlösungen kristalline Komplexsalze. Auch mit Mineralsäuren tritt Salzbildung ein. Das in Alkohol schwer lösliche Pikrat schmilzt bei 181°

$C_7H_7N_3$ (133,15)

4,512 mg Subst. 10,490 mg CO_2 2,100 mg H_2O
2,987 mg Subst. 0,867 ml N_2 (27°/727 mm)

Ber.	C	63,14	H	5,30	N	31,56
Gef.	C	63,44	H	5,21	N	31,61

3,5-Dimethylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin-4(3H)-onhydrochlorid (IL).

a) 2,7 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXVIII) werden in 35 ml 2n Natronlauge gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 4 g Dimethylsulfat versetzt, wobei man die Temperatur unter 30° hält. Nach dem Zutropfen wird

noch 6 Stunden bei Raumtermperatur weiter gerührt und die alkalische Lösung mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Öl wird mit einigen ml konz.äthanolischer Salzsäure versetzt und das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt und aus chlorwasserstoffhaltigem Alkohol umkristallisiert. Die in einer Ausbeute von 2,4 g (60 % d.Th.) erhaltenen Nadeln schmelzen bei 215-20°.

b) 3 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (XXXIX) werden wie oben in 35 ml 2n Natronlauge gelöst und mit 4 g Dimethylsulfat methyliert. Die Aufarbeitung geschieht wie unter a) beschrieben. Die Ausbeute an Hydrochlorid beträgt 2,5 g (63 % d.Th.).

c) 1 g (0,005 Mol) 3,5-Dimethyl-2-methylmercaptopyrrolo[3,2-d] pyrimidin-4(3H)-on (LXI) werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 2 g Raney-Nickel 5 Stunden am Rückfluß gekocht.Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft, das zurückbleibende Öl mit einigen ml konz. äthanolischer Salzsäure versetzt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus chlorwasserstoffhaltigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,65 g (65 % d.Th.)

Die Substanz ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Analyse und JR-Spektrum mit den unter a) und b) dargestellten identisch.

$C_8H_9N_3O$ HCl (199,65)

4,444 mg Subst. 7,781 mg CO_2 1,957 mg H_2O

Ber. C 48,12 H 5,04

Gef. C 47,79 H 4,92

2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (L).

1,54 g (0,01 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester werden mit mit 5 g Harnstoff gut vermischt und in einem Bad von 190-200° 90 Min. lang erhitzt. Gegen Ende der Reaktion erstarrt der Kolbeninhalt kristallin. Nach dem Abkühlen gibt man 30 ml warmes Wasser zu und saugt die zurückbleibenden

Kristalle ab. Diese löst man in 7 ml 2n Natronlauge und nutscht von etwas Ungelöstem ab. Das Filtrat wird nun mit Salzsäure auf p_H 5 gebracht, worauf sich 1,25 g (83 % d.Th.) farblose Kristalle vom Fp $> 300^\circ$ abscheiden.
Die Substanz ist in organischen Lösungsmitteln annähernd unlöslich, etwas löslich in siedendem Wasser, gut löslich in verdünnten Laugen. Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei $250^\circ/0{,}1$ mm sublimiert.

$C_6H_5N_3O_2$ (151,13)

4,252 mg Subst. 7,407 mg CO_2 1,320 mg H_2O

Ber. C 47,68 H 3,34
Gef. C 47,54 H 3,47

2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LI).

3,38 g (0,02 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester werden wie oben mit 7 g Harnstoff gut vermischt und 90 Min. auf $190-200^\circ$ erhitzt. Nach dem Erkalten wird der kristallin erstarrte Kolbeninhalt mit 50 ml warmen Wasser versetzt und die zurückbleibenden Kristalle abgesaugt. Diese werden nun in 15 ml 2n Natronlauge gelöst, nach dem Filtrieren durch Ansäuern mit Salzsäure wieder ausgefällt und aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 2,8 g (85 % d.Th.). Fp $> 300^\circ$
Die farblosen Nadeln sind in Alkohol, Äther und Benzol nur wenig löslich, gut löslich in heissem Wasser und verdünnter Lauge.

$C_7H_7N_3O_2$ (165,16)

3,125 mg Subst. 0,742 ml N_2 ($30^\circ/724$ mm)

Ber. N 25,45 Gef. N 25,46

2-Hydroxy-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LII).

1,21 g (0,01 Mol) 1-Methyl-2-cyano-3-aminopyrrol (VII) werden mit 4 g Harnstoff gut vermischt und 45 Min. lang in einem Bad von $190-200^\circ$ erhitzt. Unter NH_3-Entwicklung setzt die Reaktion ein und nach etwa 15 Min. erstarrt der zuerst flüssige Kolbeninhalb kristallin. Nach dem Abkühlen gibt man

Wasser zu, um den überschüssigen Harnstoff herauszulösen und saugt die zurückbleibenden Kristalle ab. Man erhält 1,6 g (88 % d.Th.) eines schwachgelben Kristallpulvers, das aus viel Wasser in Würfeln mit 1 Mol Kristallwasser kristallisiert und erst oberhalb 300° schmilzt. Bei etwa 110° zerplatzen die Kristalle unter Abgabe des Kristallwassers. Eine Probe wurde im Ölvakuum auf 110° erhitzt, wobei die für ein Mol Kristallwasser theoretische Gewichtsabnahme festgestellt wurde.
Die Substanz ist in org. Lösungsmitteln unlöslich, etwas löslich in siedendem Wasser und gut löslich in verdünnter Salzsäure und verdünnter Lauge.

$C_7H_8N_4O \cdot H_2O$ (182,18)

4,918 mg Subst.	8,358 mg CO_2		2,320 mg H_2O	
2,669 mg Subst.	0,733 ml N_2	(24°/740 mm)		
Ber.	C 46,15	H 5,42	N 30,76	
Gef.	C 46,41	H 5,28	N 30,73	

2,4-Dichlor-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIII).

3,38 g (0,02 Mol) LI werden mit 60 ml $POCl_3$ 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird nun im Vakuum weitgehend eingeengt, der dunkle Rückstand auf Eis gegossen und mit verdünnter Kalilauge unter Kühlung alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung schüttelt man mehrmals mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat und vertreibt das Lösungsmittel, wobei gelbe Kristalle zurückbleiben. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man schwachgelb gefärbte Kristalle, die bei 158-59° schmelzen.
Ausbeute: 2,4 g (60 % d.Th.).
LIII ist löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol, unlöslich in Cyclohexan, Ligroin und Wasser.

$C_7H_5Cl_2N_3$ (202,05)

3,984 mg Subst.	6,095 mg CO_2		0,813 mg H_2O	
6,610 mg Subst.	13,450 mg AgCl			
Ber.	C 41,60	H 2,49	Cl 35,09	
Gef.	C 41,73	H 2,28	Cl 34,59	

2,4-Dichlor-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LIV).

4,53 g (0,03 Mol) L werden mit 150 ml $POCl_3$ 10 h am Rückfluß gekocht. Darnach wird die Reaktionslösung bei maximal 50° im Vakuum eingeengt, der dunkle Kolbeninhalt auf Eis gegossen, mit Kalilauge unter Kühlung alkalisch gemacht und die Lösung 5 bis 6 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet mit Natriumsulfat und kristallisiert die nach dem Abdampfen des Chloroforms zurückbleibenden Kristalle aus Benzol um, worauf schwach gelbgefärbte Nadeln vom Fp 224° erhalten werden.

Ausbeute: 0,4 g (7,1 % d.Th.).

$C_6H_3Cl_2N_3$ (188,03)

4,050 mg Subst. 5,716 mg CO_2 0,595 mg H_2O

9,447 mg Subst. 14,380 mg AgCl

Ber.	C	38,38	H	1,61	Cl	37,71
Gef.	C	38,52	H	1,64	Cl	37,62

2-Chlor-4-amino-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LV).

1,01 g (0,005 Mol) LIII werden mit einem Gemisch (50 ml) aus Alkohol und konz. Ammoniak 1:1 übergossen und am siedenden Wasserbad zur Trockene eingedampft. Diese Operation wird 15 mal wiederholt. Darnach wird der kristalline Rückstand in wenig verdünnter Salzsäure gelöst, von etwas Ungelöstem abgesaugt und mit Sodalösung wieder ausgefällt. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus wenig Alkohol schmelzen die farblosen Nadeln bei 254°.

Ausbeute: 0,68 g (75 % d.Th.).

$C_7H_7ClN_4$ (182,62)

3,906 mg Subst. 6,584 mg CO_2 1,333 mg H_2O

2,672 mg Subst. 0,731 ml N_2 (26°/736 mm)

Ber.	C	46,00	H	3,86	N	30,68
Gef.	C	46,00	H	3,82	N	30,25

2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LVI).

1,01 g (0,005 Mol) LIII werden mit einer Lösung von 0,3 g Natrium in 15 ml Methanol 2 h stehen gelassen, die Lösung im Vakuum weitgehend eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wäscht man mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und kristallisiert die nach dem Verdampfen des Chloroforms zurückbleibenden Kristalle aus Ligroin um. Die farblosen Blättchen schmelzen bei 128°.

Ausbeute: 0,83 g (85 % d.Th.).

$C_8H_8ClN_3O$ (197,59)

4,531 mg Subst. 8,113 mg CO_2 1,545 mg H_2O
3,190 mg Subst. 0,624 ml N_2 (26°/728 mm)

Ber. C 48,62 H 4,06 N 21,27
Gef. C 48,87 H 3,81 N 21,39

2,4-Dimethoxy-5-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LVII).

a) 1,01 g (0,005 Mol) LIII werden mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 20 ml Methanol in einem Bombenrohr 4 h lang auf 150° erhitzt. Die Lösung wird mit Eis versetzt, mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Waschen und Trocknen abdestilliert. Aus Ligroin kristallisiert die Substanz in farblosen Nadeln vom Fp 113-14°, die in Alkohol, Äther und Chloroform gut, in Ligroin und Wasser mässig löslich sind.

Ausbeute: 0,8 g (82 % d.Th.).

b) 0,98 g (0,005 Mol) LVI werden mit 15 ml 2n methanolischer Natriummethylatlösung im geschlossenen Rohr 4 h auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht wie unter a) angegeben. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 113-14°. Eine Probe mit der unter a) dargestellten Substanz gab keine Schmelzpunktdepression

Ausbeute: 0,78 g (80 % d.Th.).

$C_9H_{11}N_3O_2$ (193,20)

3,982 mg Subst. 8,183 mg CO_2 2,009 mg H_2O

2,910 mg Subst. 0,575 ml N_2 (26°/728 mm)

Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75

Gef. C 56,08 H 5,64 N 21,60

1,3,5-Trimethyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (LVIII).

a) 1,51 g (0,01 Mol) 2,4-Dioxo-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin (L) werden in 40 ml 2n Natronlauge gelöst und unter Rühren innerhalb 1 h mit 5 g Dimethylsulfat versetzt. Nach dem Zutropfen rührt man noch 5 Stunden bei Raumtemperatur und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Aus der Mutterlauge kann durch Extraktion mit Chloroform noch ein weiterer Anteil gewonnen werden. Gesamtausbeute: 1,35 g (70 % d.Th.). Aus Wasser kristallisiert die Substanz in farblosen Nadeln vom Fp 164°, die sich in Chloroform, Alkohol, Aceton und warmen Wasser gut lösen und in Äther schwer löslich sind.

b) 1,65 g (0,01 Mol) 2,4-Dioxo-tetrahydro-5-methylpyrrolo[3,2-d] pyrimidin (LI) werden wie oben in 35 ml 2nNatronlauge gelöst und mit 4,2 g Dimethylsulfat methyliert. Die Aufarbeitung geschieht wie unter a) angegeben. Man erhält farblose Nadeln vom Fp 164°, die im Schmelzpunkt, Analyse und JR-Spektrum mit den unter a) dargestellten übereinstimmen.

$C_9H_{11}N_3O_2$ (193,20)

4,650 mg Subst. 9,556 mg CO_2 2,402 mg H_2O

3,100 mg Subst. 0,625 ml N_2 (31°/724 mm)

Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75

Gef. C 56,09 H 5,78 N 21,57

2-Mercapto-4-hydroxy-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidin (LIX).

3,08 g (0,02 Mol) 3-Aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (Va) werden mit 4 g Thioharnstoff in einem Bad innerhalb von 5 Stunden langsam von 150° auf 180° erhitzt. Der nach dem Abkühlen sich abscheidende Kristallbrei wird gut mit Wasser

gewaschen, anschliessend in 20 ml 2 n Natronlauge gelöst und nach dem Filtrieren durch Ansäuern mit Essigsäure wieder ausgefällt. Man erhält ein schwach gefärbtes Pulver, das in organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich ist. Leicht löslich ist es in verdünnter Natronlauge.
Ausbeute: 2,5 g (76 % d.Th.) Fp > 300°
Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei 250°/0,2 mm sublimiert, dabei erhielt man schwach gelbgefärbte Kristalle.

$C_6H_5N_3OS$ (167,20)

9,640 mg Subst. 13,180 mg $BaSO_4$
Ber. S 19,18 Gef. S 18,77

2-Mercapto-4-hydroxy-5-methylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin (LX).

3,36 g (0,02 Mol) 1-Methyl-3-aminopyrrolcarbonsäure-(2)-äthylester (VIa) werden wie oben mit 4 g Thioharnstoff in einem Bad innerhalb von 5 h von 150 auf 180° erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der ausgefallene Kristallbrei mit Wasser gewaschen, in 20 ml verd. Natronlauge gelöst und nach dem Filtrieren mit Essigsäure wieder ausgefällt. Die schwach gelbgefärbten Kristalle sind in organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, etwas löslich in siedendem Wasser.
Ausbeute: 3,1 g (86 % d.Th.). Fp > 300°
Zur Analyse wurde eine kleine Probe im Ölvakuum sublimiert, wobei farblose Kristalle erhalten wurden.

$C_7H_7N_3OS$ (181,22)

9,518 mg Subst. 11,900 mg $BaSO_4$
Ber. S 17,69 Gef. S 17,17

2-Methylmercapto-3,5-dimethylpyrrolo [3,2-d] pyrimidin-4(3H)-on (LXI).

a) 1,67 g (0,01 Mol) LIX werden in 40 ml 2n Natronlauge gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 5 g Dimethylsulfat versetzt, wobei man die Temperatur im Reaktionsgefäss nicht über 30° steigen läßt. Anschliessend wird noch 5 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die während der Reaktion ab-

geschiedenen Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Die farblosen Blättchen schmelzen bei 103° und sind löslich in Methanol, Chloroform und Äther, leicht löslich sind sie auch in verdünnter Salzsäure.
Ausbeute: 1,4 g (67 % d.Th.).

b) 1,81 g (0,01 Mol) LX werden wie oben in 35 ml 2n Natronlauge gelöst und mit 4,2 g Dimethylsulfat methyliert. Die Aufarbeitung geschieht wie unter a) angegeben. Man erhält farblose Blättchen vom Fp 103°, die nach Schmelzpunkt, Analyse und JR-Spektrum mit den unter a) dargestellten übereinstimmen.
Ausbeute: 1,5 g (71 % d.Th.).

$C_9H_{11}N_3OS$ (209,28)

4,148 mg Subst. 7,861 mg CO_2 1,922 mg H_2O
3,194 mg Subst. 0,580 ml N_2 (28°/725 mm)

Ber.	C	51,65	H	5,29	N	20,08
Gef.	C	51,72	H	5,18	N	19,64

2-Methyl-3-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXII).

1,82 g (0,01 Mol) 3-Acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (IX) werden in 20 ml Alkohol gelöst und mit 5 ml Hydrazinhydrat 24 h am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird nun im Vakuum weitgehend eingeengt und die ausfallenden Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle, die bei 285° unter Zersetzung schmelzen und sich in Äther, Benzol und Chloroform nur wenig lösen, dagegen in Alkohol und heißem Wasser gut löslich sind.
Ausbeute: 0,49 g (30 % d.Th.).

$C_7H_8N_4O$ (164,17)

4,784 mg Subst. 8,996 mg CO_2 2,008 mg H_2O

Ber.	C	51,21	H	4,91
Gef.	C	51,32	H	4,69

2,5-Dimethyl-3-aminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on (LXIII).

1,96 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2)-methylester (X) werden in 20 ml Alkohol mit 5 ml Hydrazinhydrat 24 h am Rückfluß gekocht. Die nach dem Einengen im Vakuum ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 157° und sind in Äther und Benzol etwas löslich, gut löslich in Alkohol und heissem Wasser.

Ausbeute: 0,9 g (50 % d.Th.).

$C_8H_{10}N_4O$ (178,19)

4,589 mg Subst. 9,040 mg CO_2 2,280 mg H_2O

3,021 mg Subst. 0,881 ml N_2 (28°/725 mm)

Ber.	C	53,92	H	5,66	N	31,45
Gef.	C	53,77	H	5,56	N	31,53

N-[1-Methylpyrrolyl-(3)]-N'-(p-tolyl)-acetamidin (LXIV).

1,82 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXXI) werden mit 1,07 g (0,01 Mol) p-Toluidin in 20 ml abs. Toluol suspendiert und unter Rühren mit 2,3 g $POCl_3$ tropfenweise versetzt. Darnach wird das Gemisch langsam innerhalb 1 Stunde auf 80° erwärmt, wobei die Reaktion unter HCl-Entwicklung abläuft. Nach dem Abkühlen wird das Toluol vom ausgefallenen Öl abdekantiert und verworfen und das zurückbleibende braune Öl mit verdünnter Sodalösung behandelt, wobei sich allmählich Kristalle abscheiden, die abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert werden. Man erhält farblose Nadeln in einer Ausbeute von 1,35 g (60 % d.Th.), die bei 119° schmelzen und eine rote Ehrlichreaktion geben.

$C_{14}H_{17}N_3$ (227,30)

4,354 mg Subst. 11,764 mg CO_2 2,769 mg H_2O

3,473 mg Subst. 0,580 ml N_2 (26°/744 mm)

Ber.	C	73,97	H	7,54	N	18,49
Gef.	C	73,73	H	7,11	N	18,86

N-[1-Methylpyrrolyl-(3)]-N'-(p-chlorphenyl)-acetamidin (LXV).

1,82 g (0,01 Mol) 1-Methyl-3-acetaminopyrrolcarbonsäure-(2) (XXXI) werden mit 1,28 g (0,01 Mol) p-Chloranilin in 20 ml abs.Toluol suspendiert und unter Rühren 2,3 g $POCl_3$ hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird im Wasserbad langsam auf 80° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben. Man erhält farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 130-31° schmelzen.
Die Ausbeute beträgt 1,6 g (65 % d.Th.).

$C_{13}H_{14}N_3Cl$ (247,73)

4,179 mg Subst. 9,697 mg CO_2 2,118 mg H_2O
2,305 mg Subst. 0,342 ml N_2 (27°/744 mm)

Ber.	C	63,04	H	5,69	N	16,97
Gef.	C	63,33	H	5,67	N	16,53

ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinylphenylketon (LXVI).

Zur Lösung von 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester in 10 ml trockenem Pyridin tropft man unter Rühren 16,6 g (0,1 Mol) ß-Chlorvinylphenylketon (33). Man läßt die Temperatur im Reaktionsgefäß nicht über 40° steigen. Nach Abklingen der Wärmetönung erhitzt man noch 30 Min. am siedenden Wasserbad. Anschliessend wird Wasser zugegeben und das ausfallende Öl in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure nachfolgend mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird abdestilliert und der Rückstand im Ölvakuum fraktioniert. Das ungesättigte Sulfid siedet bei 171-72°/0,07 mm als gelbes, zähes Öl, das nicht erstarrt.
Ausbeute: 17 g (72 % d.Th.).

$C_{12}H_{12}O_3S$ (236,29)

4,983 mg Subst. 11,059 mg CO_2 2,315 mg H_2O

Ber.	C	60,98	H	5,11		
Gef.	C	60,57	H	5,19		

ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-p-chlorphenylketon (LXVII).

Eine Lösung von 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester in 10 ml trockenem Pyridin wird nach obiger Methode mit 20,1 g (0,1 Mol) ß-Chlorvinyl-p-chlorphenylketon (33) umgesetzt. Man erhält das entsprechende ungesättigte Sulfid. Es siedet im Ölvakuum bei 190-92°/0,06 mm als schwach gelbgefärbtes Öl, das in der Vorlage kristallin erstarrt und aus Methanol in farblosen Blättchen vom Fp 41° kristallisiert. Ausbeute: 17,5 g (65 % d.Th.).
LXVII ist gut löslich in Benzol, Äther und Aceton, mässig löslich in Methanol.

$C_{12}H_{11}ClO_3S$ (270,73)

5,143 mg Subst. 10,080 mg CO_2 1,950 mg H_2O
10,429 mg Subst. 8,990 mg $BaSO_4$

Ber.	C	53,23	H	4,09	S	11,78
Gef.	C	53,51	H	4,24	S	11,83

ß-(Carbomethoxymethylmercapto)-vinyl-p-methoxyphenylketon (LXVIII)

10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester in 10 ml trockenem Pyridin werden wie oben mit 19,6 g (0,1 Mol) ß-Chlorvinyl-p-methoxyphenylketon (34) umgesetzt. Aus Methanol erhält man perlmuttglänzende Blättchen vom Fp 113-14°, die sich gut in Benzol, Äther und Aceton lösen. Zur Analyse wurde die Substanz sublimiert und aus Methanol umkristallisiert.
Ausbeute: 13,5 g (70 % d.Th.).

$C_{13}H_{14}O_4S$ (266,32)

4,321 mg Subst. 9,320 mg CO_2 2,113 mg H_2O
3,754 mg Subst. 1,775 mg SO_4

Ber.	C	58,62	H	5,29	S	12,04
Gef.	C	58,86	H	5,47	S	12,23

3-Phenylthiophencarbonsäure-(2)-methylester (LXIX).

Zu 150 ml auf 0° abgekühlter 1n methanolischer Natriummethylatlösung werden unter Rühren 12 g (0,05 Mol) voranstehendes

Sulfid LXVI zugetropft, wobei unter Erwärmung eine tiefrote Färbung auftritt. Gegen Ende der Reaktion fallen glitzernde Kristalle aus. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen und nachfolgend mit Eisessig neutralisiert, wobei die rote Farbe nach gelb umschlägt. Nun werden 200 ml Wasser zugegeben und die Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbes Öl, das beim Anreiben mit Methanol kristallisiert. Aus Methanol erhält man farblose Kristalle in einer Ausbeute von 3,6 g (32 % d.Th), die bei 118-19° schmelzen.
Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform, Äther und warmen Methanol, unlöslich in Wasser.

$C_{12}H_{10}O_2S$ (218,27)

4,711 mg Subst. 11,366 mg CO_2 1,972 mg H_2O
4,116 mg Subst. 1,787 mg SO_4

Ber.	C	66,02	H	4,61	S	14,68
Gef.	C	65,84	H	4,68	S	14,49

3-(p-Chlorphenyl)-thiophencarbonsäure-(2)-methylester (LXX).

13,5 g (0,05 Mol) obiges Sulfid LXVII werden in kleinen Portionen zu 150 ml 1n methanolischer Natriummethylatlösung zugegeben. Das ungesättigte Sulfid geht dabei allmählich in Lösung. Nach der Aufarbeitung, wie oben, erhält man 12 g eines gelben Öls, das beim Anreiben mit Methanol kristallisiert. Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Fp 95-96°. Die Ausbeute beträgt 5 g (40 % d.Th.).
Der Ester ist leicht löslich in Äther, Aceton und Benzol, wenig löslich in kaltem Methanol.

$C_{12}H_9ClO_2S$ (252,72)

4,717 mg Subst. 9,870 mg CO_2 1,540 mg H_2O
7,167 mg Subst. 6,350 mg $BaSO_4$

Ber.	C	57,03	H	3,59	S	12,69
Gef.	C	57,11	H	3,65	S	12,15

3-(p-Methoxyphenyl)-thiophencarbonsäure-(2)-methylester (LXXI).

13,5 g (0,05 Mol) obiges ungesättigtes Sulfid LXVIII werden wie bei LXX beschrieben, mit 150 ml 1n methanolischer Natriummethylatlösung umgesetzt.
Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Fp 101° in einer Ausbeute von 6 g (48 % d.Th.).
Der Ester ist löslich in Benzol, Äther und Aceton, wenig löslich in kaltem Methanol.

$C_{13}H_{12}O_3S$ (248,29)

4,930 mg Subst. 11,355 mg CO_2 2,200 mg H_2O

Ber.	C	62,88	H	4,88
Gef.	C	62,86	H	4,99

3-Phenylthiophencarbonsäure-(2) (LXXII).

2,2 g (0,01 Mol) 3-Phenylthiophencarbonsäure-(2)-methylester werden mit 15 ml 10 %iger wässeriger Natronlauge 1 h lang unter Rückfluß verseift. Es wird heiß filtriert und die erkaltete klare Lösung mit verdünnter Salzsäure eben angesäuert. Die Säure fällt in Flocken aus. Aus verdünnten Methanol erhält man farblose Blättchen vom Fp 205° in einer Ausbeute von 90 %
Die Säure ist gut löslich in Äther und Methanol, schwer löslich in Wasser.

$C_{11}H_8O_2S$ (204,25)

4,800 mg Subst. 11,410 mg CO_2 1,730 mg H_2O
2,135 mg Subst. 1,009 mg SO_4

Ber.	C	64,68	H	3,95	S	15,70
Gef.	C	64,89	H	4,03	S	15,78

3-(p-Chlorphenyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIII).

2,52 g (0,01 Mol) obiger Methylester LXX werden mit 15 ml 10 %iger wässeriger Natronlauge 1 h lang unter Rückfluß verseift. Darnach wird heiß von einigen braunen Flocken abfiltriert und die erkaltete Lösung mit verdünnter Salzsäure

angesäuert. Die Säure scheidet sich in gelben Flocken ab. Aus Benzol erhält man farblose Nadeln vom Fp 216° in einer Ausbeute von 2,1 g (88 % d.Th.).
Die Säure ist wenig löslich in Wasser, gut löslich in Methanol, Äther und heissem Benzol.

$C_{11}H_7ClO_2S$ (238,68)

4,683 mg Subst. 9,530 mg CO_2 1,290 mg H_2O
9,561 mg Subst. 9,350 mg $BaSO_4$

Ber.	C	55,35	H	2,95	S	13,43
Gef.	C	55,54	H	3,08	S	13,43

3-(p-Methoxyphenyl)-thiophencarbonsäure-(2) (LXXIV).

2,5 g (0,01 Mol) obiger Ester LXXI werden mit 15 ml 10 %iger wässeriger Natronlauge unter Rückfluß verseift. Beim Ansäuern scheidet sich die Säure in Flocken ab.
Ausbeute: 2 g (85 % d.Th.).
Aus Benzol kristallisiert sie in farblosen Nadeln vom Fp 170°.

$C_{12}H_{10}O_3S$ (234,28)

4,803 mg Subst. 10,900 mg CO_2 1,810 mg H_2O
4,095 mg Subst. 1,638 mg SO_4

Ber.	C	61,52	H	4,30	S	13,68
Gef.	C	61,93	H	4,22	S	13,36

(N-Carbomethoxymethyl)-aminomethylenacetophenon (LXXV).

12,4 g (0,15 Mol) Glycinmethylester und 15 g Pyridin werden in 70 ml trockenem Benzol gelöst und 16,6 g (0,1 Mol) ß-Chlorvinylphenylketon (33) unter Rühren zugetropft. Man läßt die Temperatur im Reaktionsgefäss 40° nicht überschreiten. Nach Beendigung der Reaktion wird die Benzollösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Benzols wird der ölige Rückstand durch Anreiben mit Diisopropyläther zur Kristallisation gebracht. Aus Isopropyläther kristallisiert die Substanz in farblosen Nadeln, die bei 78-79° schmelzen.

Ausbeute: 11 g (50 % d.Th.).
LXXV löst sich gut in Alkohol und Benzol und ist mäßig löslich in Äther und Diisopropyläther.

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,24)

3,970 mg Subst. 9,580 mg CO_2 2,198 mg H_2O
3,030 mg Subst. 0,185 ml N_2 (29°/722 mm)

Ber.	C	65,75	H	5,97	N	6,39
Gef.	C	65,88	H	6,19	N	6,56

(N-Methyl-N-carbäthoxymethyl)-aminomethylenacetophenon (LXXVI).

Zu einer Lösung von 15,2 g (0,13 Mol) Sarkosinäthylester in 15 ml Pyridin werden unter heftigem Rühren 16,6 g (0,1 Mol) ß-Chlorvinylphenylketon (33) getropft. Nachdem etwa 1/5 zugefügt ist, erwärmt sich das Gemisch. Man läßt die Temperatur im Reaktionsgefäss 50° nicht übersteigen. Nach Abklingen der Wärmetönung wird noch 10 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Der kristallin erstarrte Kolbeninhalt wird mit 100 ml Wasser versetzt und die zurückbleibenden Kristalle abgesaugt. Aus Diisopropyläther oder Ligroin erhält man farblose Nadeln vom Fp 82° in einer Ausbeute von 20 g (80 % d.Th.).
Die Substanz ist gut löslich in Alkohol und Benzol, mäßig löslich in Äther und Diisopropyläther.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,29)

4,961 mg Subst. 12,407 mg CO_2 3,185 mg H_2O
7,833 mg Subst. 0,383 ml N_2 (22°/735 mm)

Ber.	C	67,99	H	6,93	N	5,66
Gef.	C	68,25	H	7,12	N	5,47

Literarturverzeichnis.

1) K.Ziegler, Liebigs Ann.Chem. 504, 94 (1933)
511, 1 (1934) 513, 43 (1934)
2) H.Fischer und K.Zeile, Liebigs Ann.Chem. 483, 251 (1930)
3) H.Fischer u.A.Stern, Liebigs Ann.Chem. 446, 232 (1925)
4) H.Fischer u.F.Rottweiler, Ber.dtsch.chem.Ges., 56, 512 (1923)
5) C.A.Krob u.P.Ankli, Helv.Chim.Acta, 33, 273 (1950)
6) W.Eichhorn, Dissertation, Erlangen 1960
7) H.Riedelbach, Dissertation, Erlangen (1963)
8) H.Brintzinger, Angew.Chemie, 60, 312 (1948)
9) A.H.Cook u.M.J.chem.Soc.London 201 (1948)
10) H.Biltz u.K.Slotta, J.pr.Chem. 113, 252 (1926)
11) J.N.Thorpe, J.chem.Soc.London, 89, 1455 (1906)
12) K.Ziegler, Ber.dtsch.chem.Ges., 67 A, 139 (1934)
13) H.Fischer u.H.Orth, Chem. des Pyrrols, Akad.Verlangsgesellschaft Bd. I S.66 (1934)
14) Organ.Synthesis Vol. 21, 30 (1941)
15) G.Ciamician u.P.Silber, Ber.dtsch.chem.Ges., 17, 1152 (1884)
16) Ch.Bell, Ber.dtsch.chem.Ges., 10, 1861 (1877)
17) H.Fischer u.K.Zeile, Liebigs Ann.Chem., 483, 257 (1930)
18) H.Fischer u.G.Stanger, Liebigs Ann.Chem., 459, 84 (1927)
H.Fischer u.B.Walach, Ber.dtsch.chem.Ges., 58, 2822 (1925)
19) H.Fischer u.H.Orth, Chem.d.Pyrrols, Bd.I S.235 (1934)
20) K.Tanaka et al., J.Pharm.Soc.Japan 75, 770-1 (1955)
21) W.Pfleiderer u.H.Mosthaf, Chem.Ber., 90, 738-45 (1957)
22) St.v.Niementowski J.pr.Chem., 2, 51, 564 (1895)
J.F.Meyer, E.C.Wagner J.org.Chem., 8, 239 (1943)
23) A.M.Patterson, L.T.Capell, D.F.Walker "The Ring-Index", 2.Ed. (1959)
24) E.Blout u.M.Fields J.am.chem.Soc., 72, 479 (1950)
25) G.Heller, Ber.dtsch.chem.Ges., 48, 1191 (1915)
26) G.Heller, J.pr.Chem., 111, 36 (1925)
27) H.W.Grimmel, H.Guenther u.J.F.Morgan, J.am.chem.Soc., 68, 542 (1946)

28) J.Klosa, J.pr.Chem., 286, IV 14 84 (1961)
29) N.K.Kotchetkov, Izwest.Akad.Nauk SSSR Otdel.Khim.Nauk (1953), 991-5; C.A. 49, 2308 h (1955)
N.K.Kotchetkov, Bull.Akad.Sci. USSR Div.chim.Sci 1953 883-6 (engl.Übersetzung)
30) L.Panizzi, Gazz.Chim.Ital., 77, (549-56)(1947)
31) A.N.Nesmeyanov, N.K.Kotchetkov u.M.J.Rybinskaya,Doklady Akad.Nauk SSSR 93 71-4 (1953);
C.A. 49, 9634 d (1955)
32) V.T.Klimbo, V.A.Nikalev u.A.P.Skoldinov, Zhur.Obshchei Khim. 27, 370-4 (1957); C.A. 51, 15449 g (1957)
33) N.K.Kotchetkov, A.J.Chorlin u.M.J.Karpeisski, Centralbl. (1956) 13099, J.Allg.Chem. 26 (88) 595-98 (1956)
34) N.K.Kotchetkov u.M.J.Rybinskaya, Izvest.Akad.Nauk.SSSR. otdel.Khim.Nauk 1954, 741-42
Bull.Akad.Sci. USSR Div.Chim.Sci. 1954, 637-38
C.A. 49, 10838 f (1955)
35) C.C.Price, J.Pappalardo, J.Am.Chem.Soc. 72, 2613 (1950)
36) S.Kroll, Dissertation, Erlangen 1961
37) H.Habicht, Dissertation, Erlangen 1958

L e b e n s l a u f .

Am 1. Oktober 1934 wurde ich als Sohn des Angestellten Otto Schaffer und seiner Ehefrau Stefanie, geb. Eigel, in Schönbrunn geboren.
Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Schönbrunn trat ich im September 1946 in die Oberrealschule in Bamberg ein. Nach der Übersiedelung meiner Familie nach Fürth besuchte ich die Oberrealschule in Schwabach, die ich im Juli 1955 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Sommerhalbjahr 1956 begann ich an der Universität Erlangen das Studium der Chemie, wo ich im Februar 1959 die Diplomchemiker-Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1959/60 und Sommersemester 1960 studierte ich an der Universität Wien und unterzog mich nach der Rückkehr nach Erlangen im Juli 1961 der Diplomchemiker-Hauptprüfung.

Fotodruck
– Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 –